



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-33946
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: 2-ANILINOPURIN-8-ONAS COMO INHIBIDORES DE TTK/MPS1
PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

997
APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 23 de Marzo de 2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-033946-00000-0000

Fecha: 2010-03-23 16:59:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 236

PETITORIO - FORMULARIO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000015

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-SE-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) David Michael ANDREWS, 2) Clifford David JONES,

3) Iain SIMPSON, 4) Richard Andrew WARD

Dirección: AstraZeneca R & D Arderley, Arderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050724

Fecha Agosto 20, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/024824

Fecha Febrero 26, 2009

6

Título (54) 2-ANILINOPURIN-8-ONAS COMO INHIBIDORES DE TTK/MPS1
PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/52, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 23, 2007

(31) Número de Solicitud

60/957,508

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Marzo 23 de 2010

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

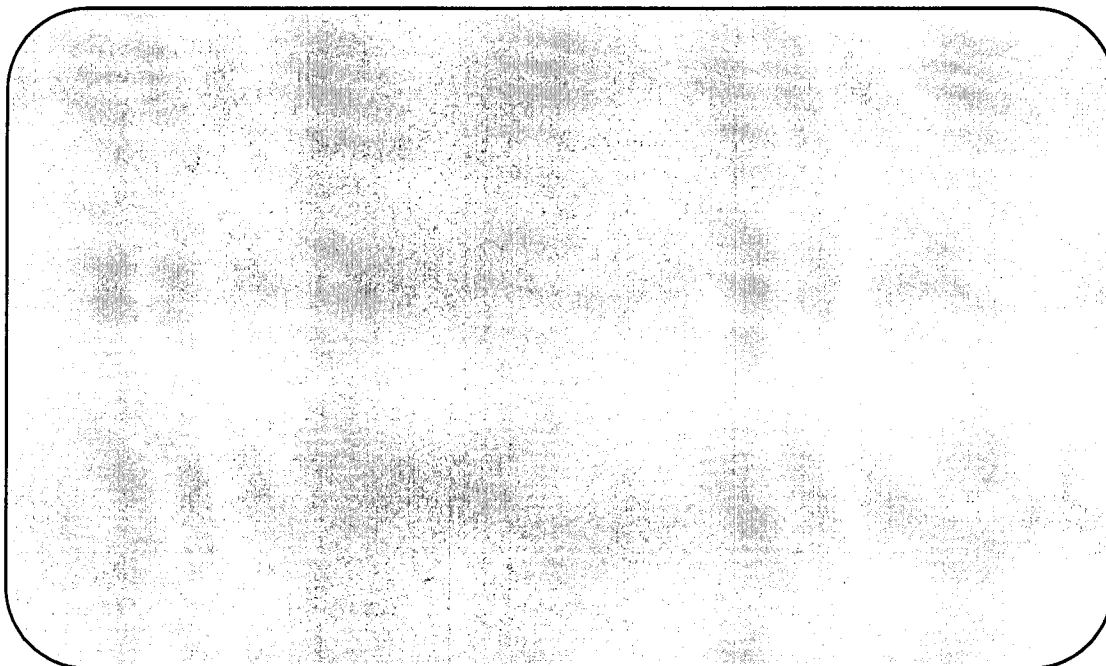
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 22,208
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-033946- -00000-0000

Fecha: 2010-03-23 16:59:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174685910	23/03/2010	2,287,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Apostilla adjunta:

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Björn Sandin

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbastefan

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz B. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

AstraZeneca AB
Västra Mälarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

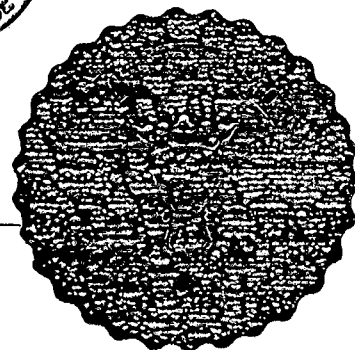
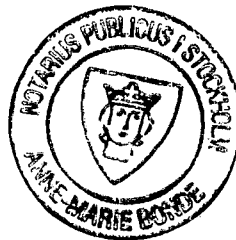
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City, Country/Ciudad, País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

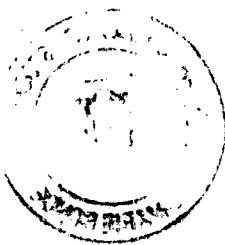
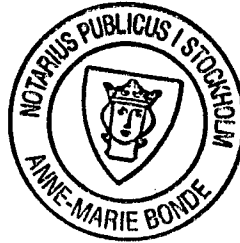
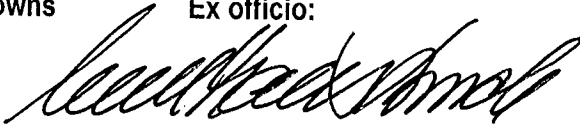
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



OLARTE
OLARTE

On this

The

1. TH

of

si

2

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

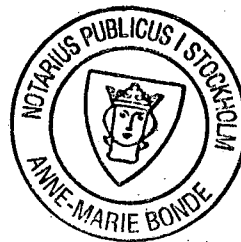
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia
- El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.
- Certificado
5. En: Estocolmo
6. El: Día 26 de Octubre de 2007
7. Por: Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No. 4070
9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

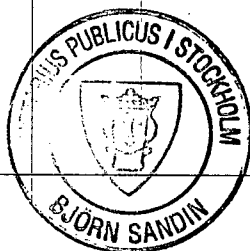
7. by Björn Sandin

Notary Public

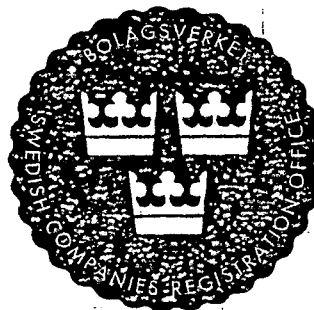
8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:

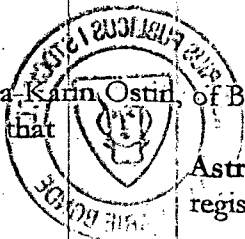


[Handwritten signature]



Certificate of Good Standing

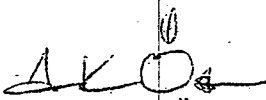
I, Anna Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that



AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

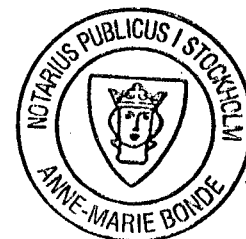

Anna Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

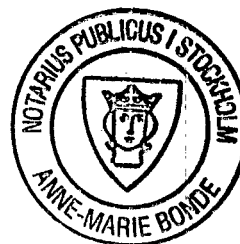
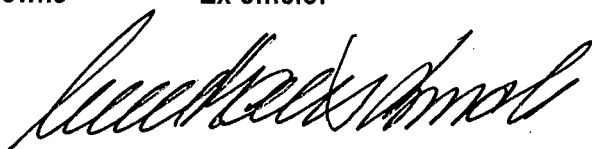
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



14

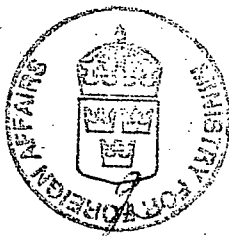
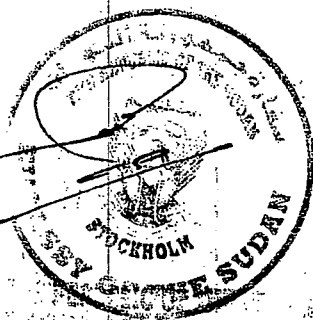
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. *Amir - Karim Isma*

Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

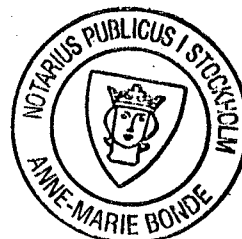
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *14th* day of *August*
2007 PAID

Agnete Söderlund



SIGNATURE OF *Agnete Söderlund*
AND STAMP OF *SE. MFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hussein*
DATE: *20-08-07*



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 February 2009 (26.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/024824 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/050724

(22) International Filing Date: 20 August 2008 (20.08.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/957,508 23 August 2007 (23.08.2007) US

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, ME, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDREWS, David, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). JONES,

Clifford, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). SIMPSON, Iain [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). WARD, Richard, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

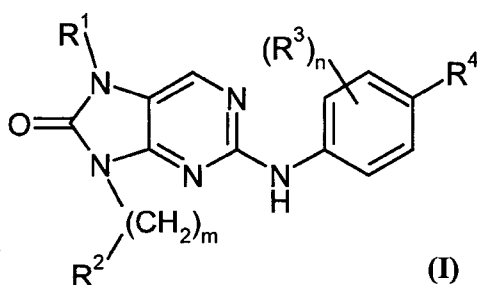
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: 2-ANILINOPURIN-8-ONES AS INHIBITORS OF TTK/MPS1 FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISORDERS



by TTK/Mps1, for use either alone or in combination with other anti-proliferative agents.

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which possess inhibitory activity against the spindle checkpoint kinase: Tyrosine Threonine Kinase (TTK)/monopolar spindle 1 (Mps1) and are accordingly useful for their anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions mediated

(b)

2-ANILINOPURIN-8-ONES AS INHIBITORS OF TTK/MPS1 FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISORDERS

The present invention relates to chemical compounds, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which possess inhibitory activity against the spindle checkpoint kinase: Tyrosine Threonine Kinase (TTK)/monopolar spindle 1 (Mps1). TTK is the human homologue of the *S.cerevisiae* kinase Mps1. The chemical compounds of the present invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof are accordingly useful for their anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions mediated by TTK/Mps1, for use either alone or in combination with other anti-proliferative agents.

Among the therapeutic agents used to treat cancer are the taxanes and vinca alkaloids which act on microtubules either stabilising or destabilising microtubule dynamics. These perturb normal mitotic spindle function, preventing correct chromosome attachment and inducing mitotic arrest. This arrest is enforced by the spindle assembly checkpoint and prevents separation of sister chromatids to form the two daughter cells. Prolonged arrest in mitosis forces a cell into mitotic exit without cytokinesis or into mitotic catastrophe leading to cell death.

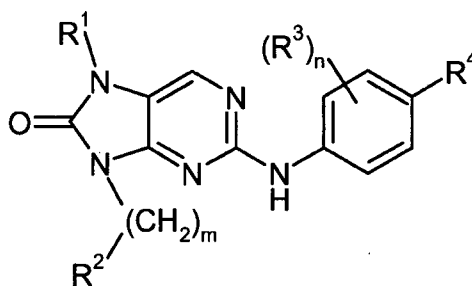
Although mitotic agents are broadly used in the treatment of solid tumours the side effects associated with these agents and the resistance of many types of tumours to the current therapies calls for the development of new pharmaceutical compositions in the treatment of cancer.

The roles that the genes involved in the spindle assembly checkpoint play in normal development and their potential roles in disease such as cancer have been widely studied (Weaver BA and Cleveland DW, *Cancer cell*, 2005, **8**, 7-12; Musacchio A and Salmon ED *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007, **8**, 379-393). Many of the components are phosphorylated during mitosis and several of them are kinases, one of which is the dual specificity kinase TTK. TTK expression is associated with highly proliferating cells and tissues with overexpression observed in a number of cancer cell lines and tumour types and silencing of TTK in several species leads to failure of cells to arrest in mitosis in response to spindle

poisons indicating its essential function in spindle assembly checkpoint signalling (Abrieu *et al*, *Cell*, 2001, **106**, 83-93; Stucke, VM *et al* *EMBO J.*, 2002, **21**, 1723-1732).

These findings suggest that pharmacological inhibitors of TTK and other components of the spindle assembly checkpoint should be of therapeutic value for treatment of proliferative disease including solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In addition TTK inhibitors should be useful in the treatment of other disorders associated with uncontrolled cellular proliferation.

Therefore in the first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R¹ is selected from C₁₋₄alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and cyclobutyl; wherein said cyclopropyl may be optionally substituted by methyl; and wherein **R¹** may be optionally substituted by one or more **R⁵**;

m is 0 or 1;

R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxepanyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny and azepanyl; wherein **R²** may be optionally substituted on carbon by one or more **R⁶**; and wherein if **R²** contains a ring -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by **R⁷**;

R³ is independently selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, trifluoromethyl, ethenyl, ethynyl, cyclopropyl, methylthio, ethylthio, *N*-methylamino, *N,N*-dimethylamino, amino and methylsulfonyloxy;

n is an integer selected from 0 to 3; wherein the values of **R³** may be the same or different;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is selected from ethynylene, ethenylene, cyclopropyl and $-X-C_{1-2}alkylene-$; wherein X is a direct bond, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-OS(O)_2-$, $-N(CH_3)-$ or $-N(CH_2R^{10})-$; and wherein L may be optionally substituted on carbon by one or more fluoro;

5 R^5 is cyano or fluoro;

R^6 is selected from $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxy$, $N-(C_{1-3}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-3}alkyl)_2amino$, hydroxy, amino, fluoro and cyano;

R^7 is selected from $C_{1-3}alkyl$, cyclopropyl, $C_{1-3}alkanoyl$ and $C_{1-3}alkylsulfonyl$;

10 R^8 and R^{10} are each independently selected from chloro, bromo, iodo, cyano, nitro, mercapto, sulfo, hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, $C_{2-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkylsulfonyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulfamoyloxy$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulfamoyloxy$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $C_{1-6}alkanoyl$, $C_{1-6}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $N-(C_{1-6}alkanoyl)-N-(R^{11})amino$, $N-(C_{1-6}alkoxycarbonyl)-N-(R^{12})amino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$,
15 $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulfamoyl$, $N-[(C_{1-6}alkyl)sulfonyl]-N-(R^{13})amino$, $(N,N-(R^{14})(R^{15})sulfamoyl)-N-(R^{16})amino$, $3,3-(R^{17})(R^{18})-1-(R^{19})ureido$, carbocyclyl- $R^{20}-$, heterocyclyl- $R^{21}-$ and $(C_{1-6}alkyl)-S(O)_a-$ wherein a is 0 to 2, wherein R^8 and R^{10} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ; and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be
20 optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, $C_{3-6}alkyl$, $C_{3-6}alkenyl$, $C_{3-6}alkynyl$, $C_{3-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkylsulfonyl$, $C_{1-6}alkylsulfinyl$, $C_{3-6}alkylsulfanyl$, $C_{2-6}alkylsulfonyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulfamoyloxy$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulfamoyloxy$, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $C_{1-6}alkanoyl$, $C_{1-6}alkanoyloxy$, $N-(C_{2-6}alkyl)amino$,
25 $N,N-(C_{2-6}alkyl)_2amino$, $N-(C_{1-6}alkanoyl)-N-(R^{24})amino$, $N-(C_{1-6}alkoxycarbonyl)-N-(R^{25})amino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulfamoyl$, $N-[(C_{1-6}alkyl)sulfonyl]-N-(R^{26})amino$, $(N,N-(R^{27})(R^{28})sulfamoyl)-N-(R^{29})amino$, $3,3-(R^{30})(R^{31})-1-(R^{32})ureido$, $C_{4-12}carbocyclyl-R^{33}-$ and heterocyclyl- $R^{34}-$; wherein R^9 may
30 be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{22} and R^{35} are independently selected from halo, cyano, nitro, mercapto, sulfo, hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)sulfamoyloxy, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulfamoyloxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkanoyl)- N -(R^{37})amino, N -(C_{1-6} alkoxycarbonyl)- N -(R^{38})amino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulfamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulfamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]- N -(R^{39})amino, (N,N -(R^{40})(R^{41})sulfamoyl)- N -(R^{42})amino, 3,3-(R^{43})(R^{44})-1-(R^{45})ureido, carbocyclyl- R^{46} -, heterocyclyl- R^{47} - and (C_{1-6} alkyl)-S(O)_a- wherein a is 0 to 2; wherein R^{22} and R^{35} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{48} ; and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkanoyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, sulfamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulfamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulfamoyl, carbocyclyl- R^{50} -, heterocyclyl- R^{51} -, and (C_{1-6} alkyl)-S(O)_a- wherein a is 1 or 2; wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{20} and R^{21} are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{54})-, -C(O)-, -N(R^{55})C(O)-, -C(O)N(R^{56})-, -SO₂N(R^{57})-, -N(R^{58})-C(O)-N(R^{59})-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R^{60})S(O)₂N(R^{61})-, -N(R^{62})SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{63})-, -C(O)-, -N(R^{64})C(O)-, -C(O)N(R^{65})-, -SO₂N(R^{66})-, -N(R^{67})-C(O)-N(R^{68})-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R^{69})S(O)₂N(R^{70})-, -N(R^{71})SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R^{46} and R^{47} are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{72})-, -C(O)-, -N(R^{73})C(O)-, -C(O)N(R^{74})-, -SO₂N(R^{75})-, -N(R^{76})-C(O)-N(R^{77})-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R^{78})S(O)₂N(R^{79})-, -N(R^{80})SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R^{50} and R^{51} are each independently selected from a direct bond, -C(O)-, -N(R^{81})C(O)-, -N(R^{82})SO₂-, -O-C(O)- and -S(O)_a- wherein a is 1 or 2;

R^{48} and R^{52} are each independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, sulfo, carbamoyl, mercapto,

sulfamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, methoxy, ethoxy, formyl, acetyl, acetoxy,
N-methylamino, *N*-ethylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino,
N-ethyl-*N*-methylamino, *N*-formylamino, *N*-acetylamino, *N*-methylcarbamoyl,
N-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl,
5 *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoyl, methylsulfanyl, ethylsulfanyl, methylsulfinyl, ethylsulfinyl,
methylsulfonyl, methylsulfonyloxy, ethylsulfonyl, ethylsulfonyloxy, methoxycarbonyl,
ethoxycarbonyl, *N*-methylsulfamoyl, *N*-ethylsulfamoyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl,
N,N-diethylsulfamoyl and *N*-ethyl-*N*-methylsulfamoyl;

R⁴⁹ and **R⁵³** are each independently selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl,
10 C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulfonyl;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ and
R⁶² are each independently hydrogen or a group selected from C₁₋₃alkyl and cyclopropyl
wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more **R²²**;

15 **R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰** and
R⁷¹ are each independently hydrogen or a group selected from C₁₋₃alkyl and cyclopropyl
wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more **R³⁵**;

R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹ and
R⁸⁰ are each independently hydrogen or a group selected from C₁₋₃alkyl and cyclopropyl
20 wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more **R⁴⁸**;

R⁸¹ and **R⁸²** are each independently hydrogen or a group selected from C₁₋₃alkyl
and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or
more **R⁵²**;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

25 wherein the compound of formula (I) is other than:

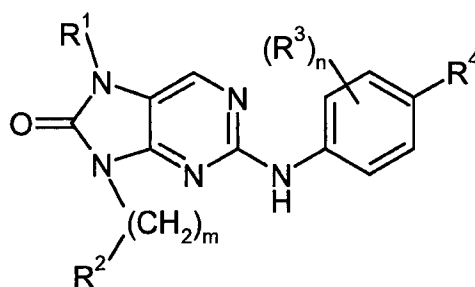
2-{{4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7-methyl-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8*H*-
purin-8-one or

7-methyl-2-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8*H*-
purin-8-one;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore, in one aspect of the invention there is provided a compound of formula
(I):

- 6 -



(I)

wherein:

R^1 is selected from C_{1-4} alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and cyclobutyl;

5 wherein said cyclopropyl may be optionally substituted by methyl; and wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

m is 0 or 1;

R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxepanyl, azetidiny,
10 pyrrolidinyl, piperidinyl and azepanyl; wherein R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ; and wherein if R^2 contains a ring -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^7 ;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, trifluoromethyl, ethenyl, ethynyl, cyclopropyl, methylthio,
15 ethylthio, *N*-methylamino, *N,N*-dimethylamino, amino and methylsulfonyloxy;

n is an integer selected from 0 to 3; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is selected from ethynylene, ethenylene, cyclopropyl and -X- C_{1-2} alkylene-;
20 wherein X is a direct bond, -O-, -S-, -NH-, -OS(O)₂-, -N(CH₃)- or -N(CH₂ R^{10})-; and wherein L may be optionally substituted on carbon by one or more fluoro;

R^5 is cyano or fluoro;

R^6 is selected from C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, *N*-(C_{1-3} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂amino, hydroxy, amino, fluoro and cyano;

25 R^7 is selected from C_{1-3} alkyl, cyclopropyl, C_{1-3} alkanoyl and C_{1-3} alkylsulfonyl;

R^8 and R^{10} are each independently selected from chloro, bromo, iodo, cyano, nitro, mercapto, sulfo, hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, C_{2-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,

C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy,
N-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(R¹¹)amino,
N-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(R¹²)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
 5 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl,
N-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(R¹³)amino, (*N,N*-(R¹⁴)(R¹⁵)sulfamoyl)-*N*-(R¹⁶)amino,
 3,3-(R¹⁷)(R¹⁸)-1-(R¹⁹)ureido, carbocyclyl-R²⁰-, heterocyclyl-R²¹-, and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a-
 wherein a is 0 to 2, wherein R⁸ and R¹⁰ may be optionally substituted on carbon by one or
 more R²²; and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be
 10 optionally substituted by R²³;

R⁹ is selected from carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, C₃₋₆alkyl, C₃₋₆alkenyl,
 C₃₋₆alkynyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₃₋₆alkylsulfanyl,
 C₂₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy,
 C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₂₋₆alkyl)amino,
 15 *N,N*-(C₂₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(R²⁴)amino,
N-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(R²⁵)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl,
N-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(R²⁶)amino, (*N,N*-(R²⁷)(R²⁸)sulfamoyl)-*N*-(R²⁹)amino,
 3,3-(R³⁰)(R³¹)-1-(R³²)ureido, C₄₋₁₂carbocyclyl-R³³-, heterocyclyl-R³⁴-, wherein R⁹ may be
 20 optionally substituted on carbon by one or more R³⁵, and wherein if said heterocyclyl has
 an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R³⁶;

R²² and R³⁵ are independently selected from halo, cyano, nitro, mercapto, sulfo,
 hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl,
 C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy,
 25 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy,
N-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(R³⁷)amino,
N-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(R³⁸)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl,
N-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(R⁴⁹)amino, (*N,N*-(R⁴⁰)(R⁴¹)sulfamoyl)-*N*-(R⁴²)amino,
 30 3,3-(R⁴³)(R⁴⁴)-1-(R⁴⁵)ureido, carbocyclyl-R⁴⁶-, heterocyclyl-R⁴⁷-, and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a-
 wherein a is 0 to 2, wherein R²² and R³⁵ may be optionally substituted on carbon by one or

more R⁴⁸; and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁴⁹;

R²³ and R³⁶ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, sulfamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, carbocyclyl-R⁵⁰-, heterocyclyl-R⁵¹-, and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a- wherein a is 1 or 2; wherein R²³ and R³⁶ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁵²; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by R⁵³;

R²⁰ and R²¹ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁵⁴)-, -C(O)-, -N(R⁵⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵⁶)-, -SO₂N(R⁵⁷)-, -N(R⁵⁸)-C(O)-N(R⁵⁹)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁰)S(O)₂N(R⁶¹)-, -N(R⁶²)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R³³ and R³⁴ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁶³)-, -C(O)-, -N(R⁶⁴)C(O)-, -C(O)N(R⁶⁵)-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁷)-C(O)-N(R⁶⁸)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁹)S(O)₂N(R⁷⁰)-, -N(R⁷¹)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R⁴⁶ and R⁴⁷ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁷²)-, -C(O)-, -N(R⁷³)C(O)-, -C(O)N(R⁷⁴)-, -SO₂N(R⁷⁵)-, -N(R⁷⁶)-C(O)-N(R⁷⁷)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁷⁸)S(O)₂N(R⁷⁹)-, -N(R⁸⁰)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

R⁵⁰ and R⁵¹ are each independently selected from a direct bond, -C(O)-, -N(R⁸¹)C(O)-, -N(R⁸²)SO₂-, -O-C(O)- and -S(O)_a- wherein a is 1 or 2;

R⁴⁸ and R⁵² are each independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, sulfo, carbamoyl, mercapto, sulfamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, methoxy, ethoxy, formyl, acetyl, acetoxo, *N*-methylamino, *N*-ethylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-formylamino, *N*-acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoyl, methylsulfanyl, ethylsulfanyl, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl, methylsulfonyloxy, ethylsulfonyl, ethylsulfonyloxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulfamoyl, *N*-ethylsulfamoyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl, *N,N*-diethylsulfamoyl and *N*-ethyl-*N*-methylsulfamoyl;

R^{49} and R^{53} are each independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulfonyl;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} and R^{62} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ;

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} , R^{70} and R^{71} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} ;

R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} , R^{78} , R^{79} and R^{80} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{48} ;

R^{81} and R^{82} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring system containing 4-12 ring atoms of which 1 to 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which unless otherwise specified may be carbon or nitrogen-linked, wherein a ring $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$, a ring sulfur may be optionally oxidised to form the S -oxides and a ring nitrogen may be optionally oxidised to form the N -oxide.

In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring system containing 5-9 ring atoms of which 1 or 2 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which unless otherwise specified may be carbon or nitrogen-linked, wherein a ring $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$, a ring sulfur may be optionally oxidised to form the S -oxides and a ring nitrogen may be optionally oxidised to form the N -oxide.

Bicyclic ring systems include fused ring systems, and bridged ring systems. One example of a bridged bicyclic ring system is a 9-azabicyclo[3.3.1]nonyl bicyclic ring system.

In another aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated mono or bicyclic ring system containing 5-9 ring atoms of which 1 or 2 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which unless otherwise specified may be carbon or nitrogen-linked and a ring sulfur may be optionally oxidised to form the *S*-oxides.

5 Examples of heterocyclyl include morpholinyl, piperidinyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, indolinyl, benzo[*b*]furanyl, 1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-3-yl, 1*H*-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxaliny, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, quinolyl, isoquinolyl, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl, thienyl, furyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, 10 thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholinyl, pyrrolinyl, 9-azabicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepan-1-yl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone and 4-thiazolidone.

 Further examples of heterocyclyl are 1-piperazinyl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-3-yl, 15 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl, 1,4-diazepan-1-yl and 1-piperidinyl.

 In one embodiment a heterocyclyl is selected from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxido-1,4-thiazinanyl, 9-azabicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, imidazolyl, 1,3-oxazolyl and pyrazolyl.

20 A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring containing 3-12 ring atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-.

 Examples of "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl 25 and 1-oxoindanyl.

 A "C₄₋₁₂carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 ring atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-.

 In one embodiment a carbocyclyl is phenyl.

30 Where a group may be optionally substituted by "one or more" R^x, it is to be understood that the selection is to be made from all of the substituents listed for R^x and that when two or more substituents are chosen these may be the same or different.

vb

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

In this specification, the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups.

References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched chain version only. This convention applies to other radicals described within this specification such as alkenyl radicals, alkynyl radicals, alkoxy radicals and alkanoyl radicals.

For example, "C₁₋₆alkyl" includes C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl.

Examples of "C₁₋₃alkyl" are methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

In this specification "C₂₋₆alkenyl" includes C₂₋₃alkenyl, butenyl, isobutenyl, 1,5-hexadien-3-yl. Examples of "C₂₋₃alkenyl" are ethenyl, prop-2-en-1-yl and prop-1-en-2-yl.

Examples of the term "C₂₋₆alkynyl" include C₂₋₃alkynyl, butynyl, propynyl and ethynyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkoxy" include C₁₋₃alkoxy, *t*-butoxy, isopropoxy, butoxy, ethoxy and methoxy.

Examples of the term "(C₁₋₆alkyl)-S(O)_a- wherein a is 0 to 2" include "(C₁₋₆alkyl)-S-", "(C₁₋₃alkyl)-S(O)_a- wherein a is 0 to 2", "(C₁₋₃alkyl)-S(O)₂-", isopropylsulfanyl, propylsulfonyl, mesyl and ethylsulfanyl, butanesulfinyl and isopentylsulfinyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include C₁₋₃alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl and isopentoxycarbonyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkylsulfonyl" include C₁₋₃alkylsulfonyl, mesyl, ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl and isobutylsulfonyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkylsulfinyl" include C₁₋₃alkylsulfinyl, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, isopropylsulfinyl and isobutylsulfinyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkylsulfanyl" include C₁₋₃alkylsulfanyl, methylsulfanyl, ethylsulfanyl, isopropylsulfanyl and isobutylsulfanyl.

Examples of the term "C₁₋₆alkylsulfonyloxy" include C₁₋₃alkylsulfonyloxy, mesyloxy, ethylsulfonyloxy, isopropylsulfonyloxy and isobutylsulfonyloxy.

Examples of the term "*N*-(C_{1-6} alkyl)sulfamoyloxy" include *N*-(C_{1-3} alkyl)sulfamoyloxy, *N*-(*t*-butyl)sulfamoyloxy, *N*-(hex-3-yl)sulfamoyloxy, and *N*-ethylsulfamoyloxy.

Examples of the term "*N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulfamoyloxy" include
5 *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂sulfamoyloxy, *N*-(*t*-butyl)-*N*-(ethyl)sulfamoyloxy and *N,N*-diethylsulfamoyloxy.

Examples of the term " C_{1-6} alkanoyl" include C_{1-3} alkanoyl, formyl, acetyl and propionyl.

Examples of the term " C_{1-6} alkanoyloxy" include C_{1-3} alkanoyloxy, acetyloxy and
10 propionyloxy.

Examples of the term "*N*-(C_{1-6} alkyl)amino" include *N*-(C_{1-3} alkyl)amino, methylamino, isopropylamino and isohexylamino.

Examples of the term "*N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino" include *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂amino, *N,N*-dimethylamino, *N*-isopropyl-*N*-methylamino and *N*-pentyl-*N*-ethylamino.

Examples of the term "*N*-(C_{1-6} alkanoyl)-*N*-(R^n)amino" wherein R^n can be
15 hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl, include *N*-(C_{1-3} alkanoyl)-*N*-(R^n)amino, *N*-propionoyl-*N*-(R^n)amino, *N*-propionoylamino, *N*-acetyl-*N*-methylamino and *N*-acetyl-*N*-cyclopropylamino.

Examples of the term "*N*-(C_{1-6} alkoxycarbonyl)-*N*-(R^n)amino" wherein R^n can be
20 hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl, include *N*-(C_{1-3} alkoxycarbonyl)-*N*-(R^n)amino, *N*-(C_{1-6} alkoxycarbonyl)-*N*-amino, *N*-isopentoxycarbonyl-*N*-ethylamino, *N*-propoxycarbonyl-*N*-cyclopropylamino and *N*-methoxycarbonylamino.

Examples of "*N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl" include *N*-(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, *N*-isopentylaminocarbonyl, *N*-methylaminocarbonyl and *N*-ethylaminocarbonyl.

Examples of "*N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl" include *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂carbamoyl,
25 *N*-isopentyl-*N*-ethylaminocarbonyl, *N,N*-dimethylaminocarbonyl and *N*-methyl-*N*-ethylaminocarbonyl.

Examples of "*N*-(C_{1-6} alkyl)sulfamoyl" include *N*-(C_{1-3} alkyl)sulfamoyl, *N*-isopentylsulfamoyl, *N*-methylsulfamoyl and *N*-ethylsulfamoyl.

Examples of "*N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulfamoyl" include *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂sulfamoyl,
30 *N*-isopentyl-*N*-ethylsulfamoyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl and *N*-methyl-*N*-ethylsulfamoyl.

Examples of "*N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(Rⁿ)amino" wherein Rⁿ can be hydrogen, C₁₋₃alkyl or cyclopropyl, include *N*-[(C₁₋₃alkyl)sulfonyl]-*N*-(Rⁿ)amino, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, *N*-(isopentylsulfonyl)-*N*-(cyclopropyl)amino, *N*-mesyl-*N*-ethylamino and *N*-(isopropylsulfonyl)amino.

5 Examples of the term "*N,N*-(Rⁿ)(R^m)sulfamoyl)-*N*-(R^q)amino" wherein Rⁿ, R^m, and R^q can each represent hydrogen, C₁₋₃alkyl or cyclopropyl, include (*N*-ethyl-*N*-methylsulfamoyl)amino, (sulfamoyl)-*N*-cyclopropylamino and (*N,N*-dimethylsulfamoyl)-*N*-isopropylamino.

10 Examples of "3,3-(Rⁿ)(R^m)-1-(R^q)ureido" wherein Rⁿ, R^m, and R^q can each represent hydrogen, C₁₋₃alkyl or cyclopropyl, include 3-propyl-1-methylureido, 3,3-dimethylureido, 1-cyclopropylureido, 3-cyclopropyl-3-methyl-1-ethylureido and ureido.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or triethanolamine.

25 Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (*E*- and *Z*- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess TTK inhibitory activity. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess TTK inhibitory activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess TTK inhibitory activity.

30

Some values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one embodiment R^1 is selected from C_{1-4} alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and cyclobutyl; wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano or fluoro.

In one embodiment R^1 is C_{1-4} alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano.

In a further embodiment R^1 is methyl or ethyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano.

In a further embodiment R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl.

In a further embodiment m is 0.

In one embodiment R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxepanyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny and azepanyl.

In a further embodiment R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidiny.

In a further embodiment R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl.

In a further embodiment R^2 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl.

In a further embodiment R^2 is isopropyl or cyclopentyl.

In one embodiment R^2 is C_{3-6} cycloalkyl.

In a further embodiment R^2 is C_{1-6} alkyl.

In a further embodiment R^2 is isopropyl.

In a further embodiment R^2 is cyclopentyl.

In one embodiment R^3 is independently selected from fluoro, chloro, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl and trifluoromethyl.

In one embodiment R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl.

In a further embodiment R^3 is selected from methoxy and ethoxy.

In a further embodiment R^3 is methoxy.

In one embodiment n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different.

In a further embodiment n is 1 or 2, wherein the values of R^3 may be the same or different.

In a further embodiment n is 2; wherein the values of R^3 may be the same or different.

5 In a further embodiment n is 1.

In a further embodiment n is 1 and R^3 is methoxy.

In one embodiment n is 0.

In a further embodiment:

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

10 L is $-X-C_{1-2}alkylene-$ wherein X is a direct bond, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-OSO_2-$, $-N(CH_3)-$ or $-N(CH_2R^{10})-$;

R^8 and R^{10} are each independently selected from hydroxy, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, carbocyclyl- R^{20} - and heterocyclyl- $R^{21}-$; wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

15 R^9 is selected from carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, $C_{3-6}alkyl$, $C_{3-6}alkenyl$, $C_{3-6}alkynyl$, $C_{3-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkylsulfonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulfamoyl$, $N-[(C_{1-6}alkyl)sulfonyl]amino$, $C_{4-12}carbocyclyl-R^{33}-$ and heterocyclyl- $R^{34}-$; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl

20 has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} are independently selected from $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $N-(C_{1-6}alkanoyl)amino$, $N-[(C_{1-6}alkyl)sulfonyl]amino$ and heterocyclyl- $R^{47}-$; wherein R^{35} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{48} and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

25 R^{23} and R^{36} are independently selected from $C_{1-6}alkyl$ and heterocyclyl- $R^{51}-$ wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

30 R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{34} , R^{47} and R^{51} are each independently selected from a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ and $-SO_2-$;

R⁴⁸ and **R⁵²** are each independently selected from fluoro, chloro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carbamoyl, sulfamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, formyl, acetyl, acetoxyl, *N*-methylamino and *N,N*-dimethylamino; and

R⁴⁹ and **R⁵³** are each independently C₁₋₆alkyl.

5 In one embodiment **R⁴** is -L-R⁸ or R⁹;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein **X** is a direct bond or -O-;

R⁸ is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R²³;

R⁹ is selected from carboxy, sulfamoyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, C₄₋₁₂carbocyclyl-R³³- and heterocyclyl-R³⁴-, wherein R⁹ may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁵, and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R³⁶;

R³⁵ are independently selected from *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁴⁹;

R²³ and **R³⁶** are independently selected from C₁₋₆alkyl and heterocyclyl wherein R²³ and R³⁶ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁵²; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁵³;

R³³ and **R³⁴** are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R⁵² is methoxy; and

R⁴⁹ and **R⁵³** are each independently C₁₋₆alkyl.

25 In one embodiment **R⁴** is -L-R⁸ or R⁹;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein **X** is a direct bond or -O-;

R⁸ is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, phenyl or piperazinyl and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by R²³;

R⁹ is selected from carboxy, sulfamoyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, cyclohexyl-R³³-, phenyl-R³³- and a heterocyclyl-R³⁴-; wherein said heterocyclyl is selected from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinanyl,

9-azobicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, oxazolyl and pyrazolyl; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino or a heterocyclyl selected from imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and piperidinyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said piperidinyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl.

In one embodiment R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is -X- C_{1-2} alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

R^8 is dimethylamino, phenyl or piperazinyl and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by R^{23} ;

R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, isopropoxy, mesyl, methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, butylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-propylcarbamoyl, mesylamino, cyclohexyl- R^{33} -, phenyl- R^{33} - and a heterocyclyl- R^{34} -; wherein said heterocyclyl is selected from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinanyl, 9-azobicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, oxazolyl and pyrazolyl; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} is dimethylamino or a heterocyclyl selected from imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from methyl, ethyl and piperidinyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ;

and wherein if said piperidinyll contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁵³;

R³³ and R³⁴ are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

5 R⁵² is methoxy; and

R⁴⁹ and R⁵³ are each independently methyl, ethyl or isopropyl.

In one embodiment:

R⁴ is -L-R⁸ or R⁹;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

10 R⁸ is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R²³;

R⁹ is selected from sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, and heterocyclyl-R³⁴-, wherein R⁹ may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁵, and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R³⁶;

15

R²³ and R³⁶ are each independently C₁₋₆alkyl;

R³⁴ is a direct bond, -O-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)- or -S(O)₂-; and

R³⁵ is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino.

In a further embodiment R⁴ is -L-R⁸ or R⁹;

20 L is -O-CH₂CH₂- or -CH₂CH₂-;

R⁸ is dimethylamino or 1-piperazinyl wherein the -NH- moiety of the 1-piperazinyl may be optionally substituted by R²³;

R⁹ is selected from sulfamoyl, mesyl, *N*-(methyl)carbamoyl, *N*-(mesyl)amino, piperidin-4-yl-R³⁴-, pyrrolidin-3-yl-R³⁴-, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-R³⁴-,
25 piperazin-1-yl-R³⁴-, morpholin-4-yl-R³⁴-, pyrrolidin-1-yl-R³⁴-,
1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl-R³⁴-, 1,4-diazepan-1-yl-R³⁴- and 1-piperidinyll-R³⁴-;
wherein R⁹ may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁵, and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R³⁶;

R²³ is methyl;

30 R³⁴ is a direct bond, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- or -S(O)₂-;

R³⁵ is *N,N*-dimethylamino; and

R³⁶ is methyl or ethyl.

In a further embodiment:

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-O-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$;

R^8 is dimethylamino or 1-piperazinyl wherein the $-NH-$ moiety of the 1-piperazinyl
5 may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from sulfamoyl, mesyl, *N*-(methyl)carbamoyl, *N*-(mesyl)amino and
a heterocycl- R^{34} - selected from piperidin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-3-yl- R^{34} -,
9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl- R^{34} -, piperazin-1-yl- R^{34} -, morpholin-4-yl- R^{34} -,
pyrrolidin-1-yl- R^{34} -, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-yl- R^{34} - and
10 1-piperidinyl- R^{34} -; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more
 R^{35} , and wherein if said heterocycl- R^{34} has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally
substituted by R^{36} ;

R^{23} is methyl;

R^{34} is a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $C(O)-$ or $-S(O)_2-$;

15 R^{35} is *N,N*-dimethylamino; and

R^{36} is methyl or ethyl.

In a further embodiment R^4 is selected from:

N-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methylpiperazin-1-yl,
1-methylpiperidin-4-yloxy, morpholin-4-yl, mesylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonyl,
20 *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, methylcarbamoyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl,
(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl, [(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amino]carbonyl,
N-(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 2-hydroxyethyl,
1-methylpiperidin-4-ylamino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, benzyl
(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl,
25 1-methylpiperidin-4-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, carboxy, (4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl,
4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonyl, 3-(imidazol-1-yl)propylcarbamoyl,
N-methyl-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-carbamoyl, dimethylcarbamoyl,
N-methyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, benzoyl, isopropoxy, phenoxy,
3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-ylcarbonyl,
30 4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, (4-dimethylaminocyclohexyl)carbamoyl,
[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, oxazol-5-yl,
N-[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]carbamoyl, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]carbamoyl,

95

N-[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl, *N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]carbamoyl, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl and pyrazol-1-yl.

In a further embodiment **R**⁴ is selected from (1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methyl-piperazin-1-yl, (1-methylpiperidin-4-yl)oxy, morpholin-4-yl, mesylamino, *N*-methylcarbamoyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 1,1-dioxothiomorpholin-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, (1-methylpiperidin-4-yl)amino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, (1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethoxy, 1-methylpiperidin-4-yl and (9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)carbamoyl.

In a further embodiment **R**⁴ is selected from (1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methyl-piperazin-1-yl, (1-methylpiperidin-4-yl)oxy, morpholin-4-yl, mesylamino, *N*-methylcarbamoyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 1,1-dioxothiomorpholin-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, (1-methylpiperidin-4-yl)amino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, (1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethoxy and (9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)carbamoyl.

Therefore in one aspect there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R¹ is C₁₋₄alkyl wherein **R**¹ may be optionally substituted by one or more **R**⁵; and **R**⁵ is cyano;

R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alknly, C₃₋₆cycloalkyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxepanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl and azepanyl;

m is 0;

R³ is independently selected from fluoro, chloro, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl and trifluoromethyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of **R**³ may be the same or different;

R⁴ is -L-**R**⁸ or **R**⁹;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein X is a direct bond, -O-, -S-, -NH-, -OSO₂-, -N(CH₃)- or -N(CH₂R¹⁰)-;

R⁸ and R¹⁰ are each independently selected from hydroxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, carbocyclyl-R²⁰- and heterocyclyl-R²¹-; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R²³;

R⁹ is selected from carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, C₃₋₆alkyl, C₃₋₆alkenyl, C₃₋₆alkynyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, C₄₋₁₂carbocyclyl-R³³- and heterocyclyl-R³⁴-; wherein R⁹ may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁵, and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R³⁶;

R³⁵ are independently selected from *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)amino, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino and heterocyclyl-R⁴⁷-; wherein R³⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁴⁸ and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁴⁹;

R²³ and R³⁶ are independently selected from C₁₋₆alkyl and heterocyclyl-R⁵¹- wherein R²³ and R³⁶ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁵²; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁵³;

R²⁰, R²¹, R³³, R³⁴, R⁴⁷ and R⁵¹ are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R⁴⁸ and R⁵² are each independently selected from fluoro, chloro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carbamoyl, sulfamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, formyl, acetyl, acetoxy, *N*-methylamino and *N,N*-dimethylamino; and

R⁴⁹ and R⁵³ are each independently C₁₋₆alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the compound of formula (I) is other than:

2-{{4-(4-acetypiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7-methyl-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one or

7-methyl-2-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R^1 is C_{1-4} alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano;

5 R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidinyl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

10 R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

R^8 is N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

15 R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbocyclyl- R^{33} - and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

20 R^{35} are independently selected from N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

25 R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and heterocyclyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ and $-SO_2-$;

R^{52} is methoxy; and

30 R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the compound of formula (I) is other than:

2-{{4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7-methyl-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one or

7-methyl-2-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore, in a further embodiment there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R^1 is C_{1-4} alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano;

10 R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidinyl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

15 R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

R^8 is N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, phenyl or piperazinyl and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by R^{23} ;

20 R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, cyclohexyl- R^{33} -, phenyl- R^{33} - and a heterocyclyl- R^{34} -; wherein said heterocyclyl is selected from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinanyl, 9-azobicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, oxazolyl and pyrazolyl; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has

25 an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} is N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino or a heterocyclyl selected from imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl; wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

30 R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and piperidinyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said piperidinyl contains an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C₁₋₆alkyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the compound of formula (I) is other than:

2-{{[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one or

7-methyl-2-{{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one;

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R^1 is C₁₋₄alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and R^5 is cyano;

R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

20 R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

R^8 is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

25 R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, C₄₋₁₂carbocyclyl- R^{33} - and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

30 R^{35} are independently selected from *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and heterocyclyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

5 R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;

R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

15 R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is -X- C_{1-2} alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

20 R^8 is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, phenyl or piperazinyl and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by R^{23} ;

R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, *N*-[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, cyclohexyl- R^{33} -, phenyl- R^{33} - and a heterocyclyl- R^{34} -; wherein said heterocyclyl is selected
25 from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinanyl, 9-azobicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, oxazolyl and pyrazolyl; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino or a heterocyclyl selected from imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety,
30 that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and piperidinyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said piperidinyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), as depicted above, wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;

R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is selected from: *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl,

4-methylpiperazin-1-yl, 1-methylpiperidin-4-yloxy, morpholin-4-yl, mesylamino,

pyrrolidin-1-ylcarbonyl, *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, methylcarbamoyl,

1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl,

[(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amino]carbonyl,

N-(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 2-hydroxyethyl,

1-methylpiperidin-4-ylamino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, benzyl

(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl,

1-methylpiperidin-4-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, carboxy, (4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl,

4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonyl, 3-(imidazol-1-yl)propylcarbamoyl,

N-methyl-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-carbamoyl, dimethylcarbamoyl,

N-methyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, benzoyl, isopropoxy, phenoxy,

3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-ylcarbonyl,

4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, (4-dimethylaminocyclohexyl)carbamoyl,

[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, oxazol-5-yl,

N-[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]carbamoyl, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]carbamoyl, *N*-[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl, *N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]carbamoyl, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl and pyrazol-1-yl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore, in a further embodiment of the invention, there is provided a compound of formula (I) wherein:

R^1 is C_{1-4} alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

R^2 is C_{3-6} cycloalkyl;

m is 0;

10 R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

15 R^5 is cyano;

R^8 is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino or a heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from sulfamoyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N*-[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{23} and R^{36} are each independently C_{1-6} alkyl;

R^{34} is a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$ or $-S(O)_2-$; and

R^{35} is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino;

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore, in a further embodiment of the invention, there is provided a compound of formula (I) wherein:

R^1 is methyl or ethyl wherein R^1 may be optionally substituted by R^5 ;

R^2 is cyclopentyl;

30 m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

13

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-O-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$;

5 R^5 is cyano;

R^8 is dimethylamino or 1-piperazinyl wherein the $-NH-$ moiety of the 1-piperazinyl may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from sulfamoyl, mesyl, *N*-(methyl)carbamoyl, *N*-(mesyl)amino, piperidin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-3-yl- R^{34} -, and 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl- R^{34} -,
10 piperazin-1-yl- R^{34} -, morpholin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-1-yl- R^{34} -,
1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-yl- R^{34} - and 1-piperidinyl- R^{34} -,
wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if
said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{23} is methyl;

15 R^{34} is a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$ or $-S(O)_2-$;

R^{35} is *N,N*-dimethylamino; and

R^{36} is methyl or ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore, in a further embodiment of the invention, there is provided a compound
20 of formula (I) wherein:

R^1 is methyl or ethyl wherein R^1 may be optionally substituted by R^5 ;

R^2 is cyclopentyl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

25 n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-O-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$;

R^5 is cyano;

30 R^8 is dimethylamino or 1-piperazinyl wherein the $-NH-$ moiety of the 1-piperazinyl may be optionally substituted by R^{23} ;

- 29 -

R^9 is selected from sulfamoyl, mesyl, *N*-(methyl)carbamoyl, *N*-(mesyl)amino and a heterocyclyl- R^{34} - selected from piperidin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-3-yl- R^{34} -, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl- R^{34} -, piperazin-1-yl- R^{34} -, morpholin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-1-yl- R^{34} -, 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-yl- R^{34} - and 1-piperidinyl- R^{34} -; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{23} is methyl;

R^{34} is a direct bond, -O-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)- or -S(O)₂-;

R^{35} is *N,N*-dimethylamino; and

R^{36} is methyl or ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore, in a further embodiment of the invention, there is provided a compound of formula (I) wherein:

R^1 is methyl, ethyl or cyanomethyl;

R^2 is cyclopentyl;

m is 0;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is selected from (1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl,

(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methyl-piperazin-1-yl,

(1-methylpiperidin-4-yl)oxy, morpholin-4-yl, mesylamino, *N*-methylcarbamoyl,

pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 1,1-dioxothiomorpholin-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl,

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl,

(1-methylpiperidin-4-yl)amino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl,

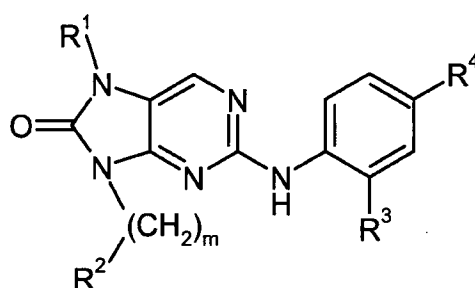
(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethoxy, 1-methylpiperidin-4-yl and

(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)carbamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is a compound of formula (I) which is a compound of formula (IA):

- 30 -



(IA)

wherein:

R^3 is selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, trifluoromethyl, ethenyl, ethynyl, cyclopropyl, methylthio, ethylthio, *N*-methylamino, *N,N*-dimethylamino, amino and methylsulfonyloxy;

and the values of R^1 , R^2 , m and R^4 are as described hereinbefore;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is a compound of formula (IA) wherein R^3 is methoxy or ethoxy and the values of R^1 , R^2 , m , and R^4 are as described hereinbefore. Such compounds may mediate off-target enzyme activity, for example CDK activity. CDK activity can be measured using the assay described in international patent application WO02/066481.

In a further embodiment there is a compound of formula (IA) wherein R^3 is methoxy or ethoxy and R^1 is methyl, wherein the values of R^2 , m and R^4 are as described hereinbefore.

Therefore in a further aspect there is a compound of formula (I), which is a compound of formula (IA), as depicted above, wherein:

R^3 is methoxy or ethoxy;

R^1 is C_{1-4} alkyl wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

R^2 is C_{3-6} cycloalkyl;

m is 0;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

R^5 is cyano;

R^8 is *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino or a heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from sulfamoyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

5 R^{23} and R^{36} are each independently C_{1-6} alkyl;

R^{34} is a direct bond, -O-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)- or -S(O)₂-; and

R^{35} is N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), which is a compound of formula (IA), as depicted above, wherein:

R^3 is methoxy or ethoxy;

R^1 is C_{1-4} alkyl; wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

R^5 is cyano;

R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidinyl;

15 m is 0;

R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is -X- C_{1-2} alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

R^8 is N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

20 R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbocyclyl- R^{33} - and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

25 R^{35} are independently selected from N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

30 R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and heterocyclyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C₁₋₆alkyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), which is a compound of formula (IA), as depicted above, wherein:

R^3 is methoxy or ethoxy;

R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;

10 R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is -X-C₁₋₂alkylene- wherein X is a direct bond or -O-;

15 R^8 is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, phenyl or piperazinyl and wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by R^{23} ;

R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]amino, cyclohexyl- R^{33} -, phenyl- R^{33} - and a heterocyclyl- R^{34} -; wherein said heterocyclyl is selected from piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinanyl, 9-azobicyclo[3.3.1]nonyl, 1,4-diazepanyl, oxazolyl and pyrazolyl; wherein R^9 may be 20 optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} is *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino or a heterocyclyl selected from imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl; wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, 25 that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C₁₋₆alkyl and piperidinyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said piperidinyl contains an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

30 R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- and -SO₂-;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), which is a compound of formula (IA), as depicted above, wherein:

- 5 R^3 is methoxy or ethoxy;
 R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;
 R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;
 m is 0;
 R^4 is selected from: *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl,
10 4-methylpiperazin-1-yl, 1-methylpiperidin-4-yloxy, morpholin-4-yl, mesylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, methylcarbamoyl, 1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl, [(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amino]carbonyl, *N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 2-hydroxyethyl,
15 1-methylpiperidin-4-ylamino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, benzyl (1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 1-methylpiperidin-4-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, carboxy, (4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl, 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonyl, 3-(imidazol-1-yl)propylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-carbamoyl, dimethylcarbamoyl,
20 *N*-methyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, benzoyl, isopropoxy, phenoxy, 3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-ylcarbonyl, 4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, (4-dimethylaminocyclohexyl)carbamoyl, [1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, oxazol-5-yl, *N*-[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]carbamoyl, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]carbamoyl,
25 *N*-[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl, *N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]carbamoyl, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl and pyrazol-1-yl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is a compound of formula (I), which is a compound
30 of formula (IA), as depicted above, wherein:

- R^3 is methoxy or ethoxy;
 R^1 is methyl or ethyl wherein R^1 may be optionally substituted by R^5 ;

u9

R^2 is cyclopentyl;

m is 0;

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-O-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$;

5 R^5 is cyano;

R^8 is dimethylamino or 1-piperazinyl wherein the $-NH-$ moiety of the 1-piperazinyl may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from sulfamoyl, mesyl, *N*-(methyl)carbamoyl, *N*-(mesyl)amino and a heterocyclyl- R^{34} - selected from piperidin-4-yl- R^{34} -, pyrrolidin-3-yl- R^{34} -,
10 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl- R^{34} -, piperazin-1-yl- R^{34} -, morpholin-4-yl- R^{34} -,
pyrrolidin-1-yl- R^{34} -, 1,1-dioxithiomorpholin-4-yl- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-yl- R^{34} - and
1-piperidinyl- R^{34} -; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more
 R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally
substituted by R^{36} ;

15 R^{23} is methyl;

R^{34} is a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$ or $-S(O)_2-$;

R^{35} is *N,N*-dimethylamino; and

R^{36} is methyl or ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 In a further embodiment there is provided a compound of formula (I), which is a compound of formula (IA) wherein:

R^3 is methoxy or ethoxy;

R^1 is methyl, ethyl or cyanomethyl;

R^2 is cyclopentyl;

25 m is 0;

R^4 is selected from (1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl,
(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methyl-piperazin-1-yl,
(1-methylpiperidin-4-yl)oxy, morpholin-4-yl, mesylamino, *N*-methylcarbamoyl,
pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 1,1-dioxithiomorpholin-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl,
30 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl,
(1-methylpiperidin-4-yl)amino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl,

50

(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethoxy, 1-methylpiperidin-4-yl and (9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)carbamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, compounds of the invention are any one of the
5 Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I) selected from
4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-
methylpiperidin-4-yl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-
2-yl)amino]-3-methylbenzenesulfonamide, 9-cyclopentyl-2-{[2-fluoro-4-
10 (methylsulfonyl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-
{[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-
one, 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-7-
methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-morpholin-4-
ylphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, *N*-{4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-
15 oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxyphenyl}methanesulfonamide, 4-[(9-
cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-2-fluoro-*N*-(1-
methylpiperidin-4-yl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-
2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, 9-cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-(pyrrolidin-
1-ylcarbonyl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-
20 methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]benzenesulfonamide, 9-cyclopentyl-2-{[4-
(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-
cyclopentyl-7-methyl-2-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-7,9-
dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-
yl)amino]-3-methoxy-*N*-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)benzamide, 3-chloro-4-
25 [(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-*N*-(1-methylpiperidin-
4-yl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-
fluoro-*N*-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-
oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-*N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2,5-difluorobenzamide,
2-{[2-chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-
30 dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-methyl-2-{[4-(4-methylpiperazin-1-
yl)phenyl]amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-(4-methyl-
1,4-diazepan-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-

{[2-ethoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({4-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-ethoxyphenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2-ethoxyphenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({2-ethoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl}amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-{{2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]benzenesulfonamide, [9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-7-yl]acetonitrile, (9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-7-yl)acetonitrile, 4-{{7-(cyanomethyl)-9-cyclopentyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl}amino]-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide and 4-{{7-(cyanomethyl)-9-cyclopentyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl}amino}benzenesulfonamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I) selected from 2-fluoro-4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide, 4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide, 4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, 9-isopropyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-isopropyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-phenyl}amino)-

7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-isopropyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}-amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 2-{{4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl}amino}-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 2-{{2-ethoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-isopropyl-2-{{2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl}-amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-isopropyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl}-amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxybenzoic acid, 9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-phenyl}amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-{{4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-yl}carbonyl}phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide, 9-cyclopentyl-2-[(4-{{(3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl}-carbonyl}-2-methoxyphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]-carbonyl}phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-{{4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl}-carbonyl}phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[1-(2-methoxyethyl)-piperidin-4-yl]benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[4-(dimethylamino)butyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2-piperidin-1-ylethyl)benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N,N*-dimethylbenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-

oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)benzamide,
 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[2-(dimethyl-
 amino)ethyl]-3-methoxybenzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-
 purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide, 4-[(9-cyclopentyl-7-
 5 methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-
 yl]benzamide, 2-{[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-9-
 piperidin-4-yl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 2-[(4-benzoylphenyl)amino]-9-cyclopentyl-7-
 methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 2-[(3-chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-9-
 cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-{[4-(2-hydroxy-
 10 ethyl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-2-[(4-
 isopropoxyphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-methyl-
 2-[(4-phenoxyphenyl)amino]-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-methyl-2-{[4-
 (1,3-oxazol-5-yl)phenyl]amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-methyl-2-
 [(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 2-[(4-benzylphenyl)amino]-
 15 9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one, 9-cyclopentyl-7-methyl-2-{[4-(1*H*-
 pyrazol-1-yl)phenyl]amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one and 9-cyclopentyl-7-methyl-2-
 [(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I) selected
 20 from:
 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-
 methylpiperidin-4-yl)benzamide; 9-cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-
 yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-([2-methoxy-4-
 [(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl]amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-
 25 cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-
 purin-8-one; *N*-{4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-
 methoxyphenyl}methanesulfonamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-
 purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide; 9-cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-
 (pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-
 30 cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(9-methyl-9-
 azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)benzamide; 9-cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-
 diazepan-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-{[2-

54

ethoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({4-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-ethoxyphenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2-ethoxyphenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({2-ethoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl}amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide; 9-cyclopentyl-7-ethyl-2-{{2-methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide; [9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}amino)-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-7-yl]acetonitrile; (9-cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-7-yl)acetonitrile; and 4-{{7-(cyanomethyl)-9-cyclopentyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a compound of formula (I) selected from:

4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide; 4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide; 9-isopropyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-isopropyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-isopropyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 2-{{4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl}amino}-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 2-{{2-ethoxy-

4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-isopropyl-2-[[2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]-amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-isopropyl-2-[[2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxybenzoic acid; 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-phenyl} amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(dimethylamino)-propyl]-3-methoxy-*N*-methylbenzamide; 9-cyclopentyl-2-[(4-{[(3*R*)-3-(dimethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-carbonyl}-2-methoxyphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]-carbonyl} phenyl)-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 9-cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-{[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]-carbonyl} phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]benzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[4-(dimethylamino)butyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(2-piperidin-1-ylethyl)benzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N,N*-dimethylbenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)benzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-*N*-[2-(dimethylamino)-ethyl]-3-methoxybenzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-

56

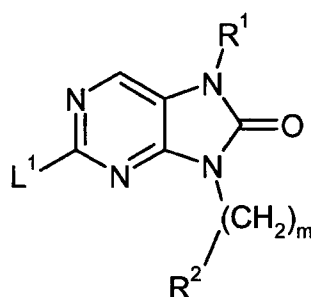
yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide; 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7*H*-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]benzamide; and 2-{[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-9-piperidin-4-yl-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

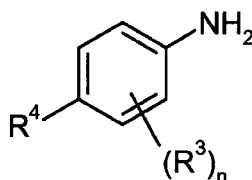
Process a)

10 reacting a purinone of formula (II):



(II)

with an aniline of formula (III):



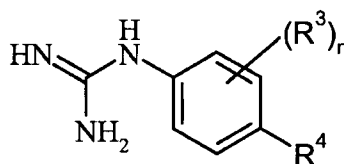
(III)

15

wherein L^1 is a displaceable group, and wherein the values of R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 and n are as defined hereinbefore;

Process b)

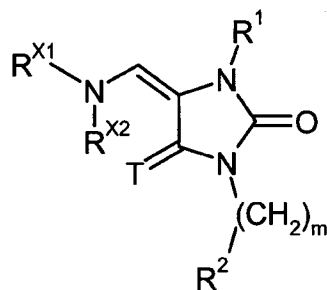
reacting a compound of formula (IV):



(IV)

20

with a compound of formula (V):

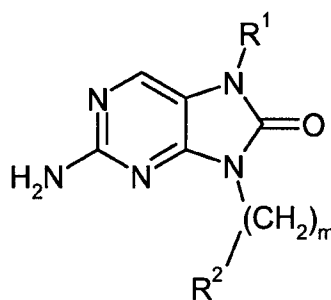


(V)

wherein **T** is O or S; **Rˣ¹** and **Rˣ²** are each independently selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or else **Rˣ¹** and **Rˣ²** together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidine or piperidine ring; and wherein the values of **R¹**, **R²**, **m**, **R³**, **R⁴** and **n** are as defined hereinbefore;

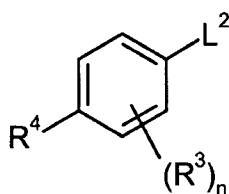
Process c)

reacting a purinone of formula (VI):



(VI)

with a compound of formula (VII):



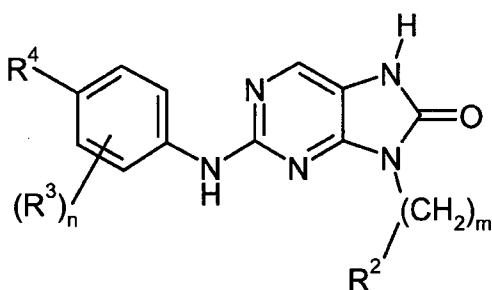
(VII)

wherein **L²** is a displaceable group; and wherein the values of **R¹**, **R²**, **m**, **R³**, **R⁴** and **n** are as defined hereinbefore;

Process d)

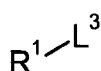
reacting a purinone of formula (VIII):

- 43 -



(VIII)

with a compound of formula (IX):

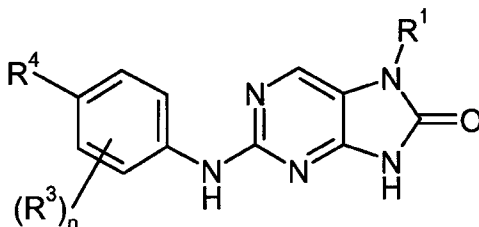


(IX)

wherein L^3 is a displaceable group; and wherein the values of R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 and n are as defined hereinbefore;

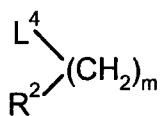
Process e)

reacting a purinone of formula (X):



(X)

with a compound of formula (XI):

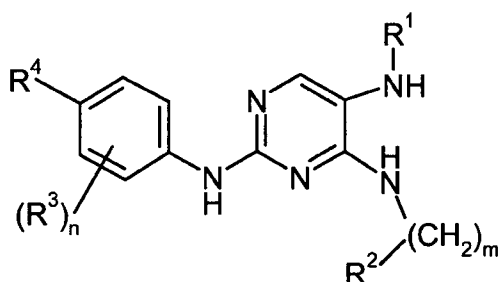


(XI)

wherein L^4 is a displaceable group; and wherein the values of R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 and n are as defined hereinbefore; or

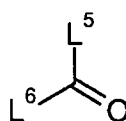
Process f)

reacting a pyrimidine of formula (XII):



(XII)

with a compound of formula (XIII):



(XIII)

wherein L^5 and L^6 are displaceable groups; and wherein the values of R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 and n are as defined hereinbefore;

and optionally removing any protecting groups to provide a compound of formula (I) and optionally, thereafter, carrying out one or both of the following steps:

- i) converting a compound of formula (I) into another compound of formula (I);
- ii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

Further information relating to the above processes is provided below.

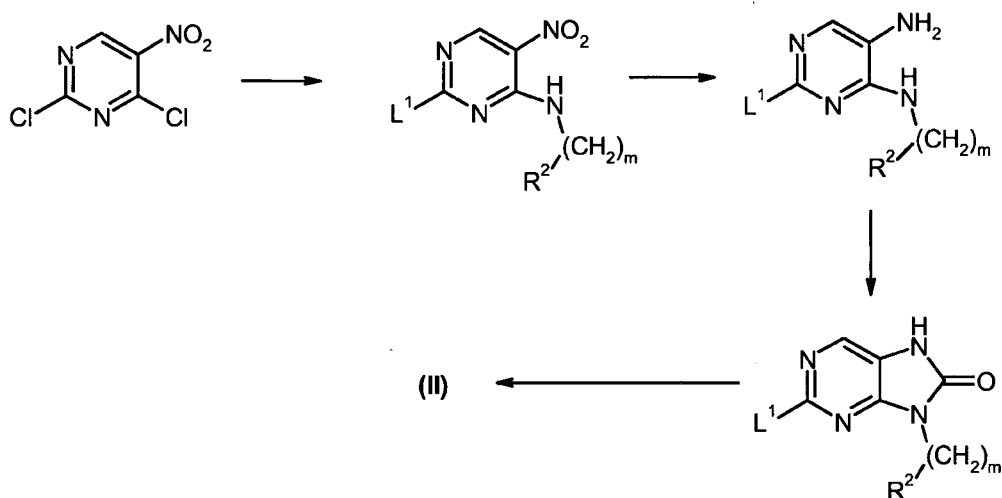
Process a)

Suitable values for L^1 are for example, a halo, for example a chloro, bromo or iodo, or an optionally fluorinated alkylsulfonyloxy, for example a methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy group; or an optionally substituted arylsulfonyloxy group, wherein said optionally substitution is on the aryl ring, wherein said optional substituents include one or more units selected from C_{1-3} alkyl, halo and nitro, giving for example a phenyl-4-sulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group.

Purinones of formula (II) and anilines of formula (III) may be reacted together in the absence of solvent or using a polar solvent, for example an aprotic solvent such as *N*-methylpyrrolidinone, or for example a protic solvent such as isopropanol, using microwave or conventional heating, to a temperature in the range 140-190°C, optionally in the presence of a suitable acid, for example a sulfonic acid such as *p*-toluenesulfonic acid,

8

or for example a mineral acid such as hydrochloric acid. Purinones of formula (II) wherein L^1 is chloro may be prepared according to *Scheme 1*.



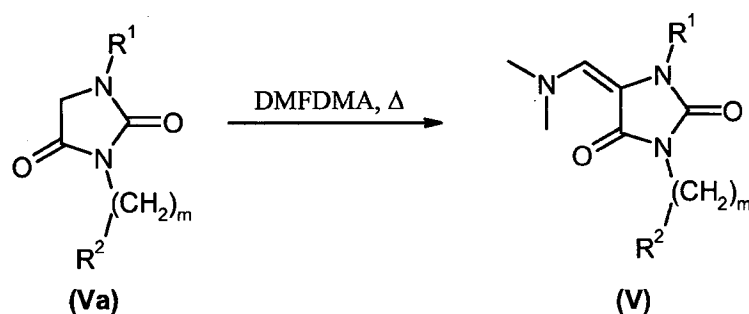
Scheme 1

Anilines of formula (III) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process b)

Compounds of formula (IV) and compounds of formula (V) can be reacted together in a suitable solvent, for example a polar aprotic solvent such as *N*-methylpyrrolidinone, or for example a polar protic solvent such as butanol, using conventional or microwave heating, at a temperature around 150-170°C in the presence of a suitable base such as an alkali metal hydride base, for example, sodium hydride, or for example an alkoxide base such as sodium methoxide, or for example an inorganic carbonate base, such as potassium carbonate.

Compounds of formula (V) where T is O and R^{X1} and R^{X2} are methyl may be prepared according to *Scheme 2*:



Scheme 2

Compounds of formula (IV) and (Va) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process c)

Suitable values for L^2 are halo, for example bromo or iodo, or a sulphonyloxy group, for example a C_{1-6} alkylsulphonyloxy group optionally substituted by fluoro, such as a trifluoromethanesulphonyloxy group.

Compounds of formula (VI) and amines of formula (VII) may be reacted together under standard Buchwald conditions (for example see *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 and 6066) for example in the presence of a palladium source, such as palladium acetate, in a suitable solvent for example an aprotic aromatic solvent such as toluene, benzene or xylene, with a suitable base for example an alkali metal carbonate base such as caesium carbonate or an alkoxide base such as potassium-*t*-butoxide, in the presence of a suitable ligand such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and at a temperature in the range of 25-80°C.

The synthesis of compounds of formula (VI) is described in *Scheme 1*.

Compounds of formula (VII) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Processes d and e)

Suitable values of L^3 and L^4 are for example, a halo, for example a chloro, bromo or iodo, or an optionally fluorinated alkylsulphonyloxy, for example a methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group; or an optionally substituted arylsulphonyloxy group, wherein said optional substitution is on the aryl ring, wherein said optional substituents include one or more units selected from C_{1-3} alkyl, halo and nitro, giving for example a phenyl-4-sulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

Compound of formula (VIII) and compound of formula (IX) can be reached together under standard alkylation conditions that are well known in the art which will generally involve the use of a base, for example an tertiary amine base such as triethylamine, or for example an aromatic base, such as pyridine, or an inorganic base such as a metal carbonate or an alkali metal hydride. A base may not be necessary if there is a sufficiently basic group elsewhere on the compound of formula (VIII).

Process f)

Suitable values of L^5 and L^6 include halo, for example chloro or bromo, or an optionally substituted hydrocarbyloxy group, for example an optionally substituted C_{1-6} alkoxy group, or an optionally substituted aryloxy group, such as a phenoxy group, or for example a bulky alkanoyloxy group, for example a *t*-butylalkanoyloxy group or other known leaving group such as an imidazolyl group. It is not possible to be exhaustive about the possible values that L^5 and L^6 could reasonably take, and the skilled person is well aware of what values will be suitable for this type of reaction.

Compounds of formula (XII) and compounds of formula (XIII) may be reacted together in the presence of a suitable solvent for example an ethereal solvent such as tetrahydrofuran, in the presence of a base, for example a tertiary amine base such as triethylamine, or for example an aromatic base such as pyridine, optionally in the presence of a nucleophilic catalyst for example 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine. Reaction conditions for this type of transformation are well known in the art.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard

practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such

as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

- 5 As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess anti-cancer activity which is believed to arise from TTK inhibitory activity of the compounds. These properties may be assessed, for example, using the procedures set out below:-

Biological Assays

- 10 The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as inhibitors of the kinase TTK and as inhibitors *in vitro* of the spindle checkpoint.

(a) In Vitro TTK Kinase Assay 1

- 15 The assay uses AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant TTK.

- N*-terminal GST tagged full length human TTK kinase (GenBank Accession No. NM_003318) was expressed in insect cells and purified *via* the GST epitope tag, using
20 standard affinity purification techniques.

- Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in dimethyl sulphoxide (DMSO) and diluted into water as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (2μL) of each compound dilution were placed into wells of a Greiner 384-well low volume white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 10μL mixture of recombinant
25 purified TTK enzyme, biotinylated peptide substrate (Biotin-Ahx-GLARHTDDEMTGYVATRWYR-NH₂), 10μM adenosine triphosphate (ATP) and a buffer solution [comprising 25mM HEPES pH 7.4, 0.01% v/v TweenTM-20, 1mM Dithiothreitol (DTT) and 10mM MgCl₂] was incubated at room temperature for 60 minutes.

- 30 Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by adding 5% DMSO instead of test compound. Control wells that

produced a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding EDTA to a concentration of 83mM instead of test compound.

Each reaction was stopped by the addition of EDTA to a concentration of 83mM and phosphorylated substrate was captured and detected in a buffer comprising 0.3% bovine serum albumin (BSA), 200mM NaCl and 25mM HEPES pH 7.4 containing 40ng/ μ L AlphaScreen Streptavidin donor and Protein A acceptor beads (Perkin Elmer) and phosphospecific antibody diluted 1:2000 (CST Catalogue No 9211). The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument. The mean data values for each test compound concentration, EDTA treated control wells and 100% inhibition control wells were used to determine the test compounds IC_{50} value. IC_{50} value is the concentration of test compound that inhibits 50% of kinase activity.

(b) In Vitro TTK Kinase Assay 2

Inhibitors of the kinase activity of TTK were identified using the Caliper LabChip LC3000 (Caliper Life Sciences), which utilises microfluidic chips to measure the conversion of a fluorescent-labelled peptide to a phosphorylated product (Pommereau *et al* (2004) J. Biomol Screen (5) 409-416) by recombinant TTK.

N-terminal GST tagged full length human TTK kinase (GenBank Accession No. NM_003318) was expressed in insect cells and purified *via* the GST epitope tag, using standard affinity purification techniques.

Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in dimethyl sulfoxide (DMSO) and further diluted in DMSO to give a range of final assay concentrations. Aliquots (120nL) of each compound dilution were placed into wells of a Greiner 384-well low volume white polystyrene plate (Greiner Catalogue Number: 784075) using an Echo acoustic liquid handler (Labcyte Inc). A 12 μ L mixture of recombinant purified TTK enzyme, fluorescein isothiocyanate (FITC)-labelled peptide substrate (FITC-DHTGFLTEYVATR-CONH₂), 12 μ M adenosine triphosphate (ATP) and a buffer solution [comprising 50mM HEPES pH 7.5, 0.015% v/v BrijTM-35, 1mM Dithiothreitol (DTT) and 10mM MgCl₂] was incubated at room temperature for 25 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by adding DMSO to a final concentration of 1% instead of test

compound. Control wells producing a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding staurosporine to a concentration of 100 μ M instead of test compound.

Each reaction was stopped by the addition of EDTA to a concentration of 40mM in
5 a solution which also comprised 0.1% coating reagent (Caliper LS), 100mM HEPES pH
7.5, 0.015% v/v BrijTM-35 and 5% DMSO. The stopped enzyme reactions were sipped
through capillaries onto a Caliper chip where the peptide substrate and phosphorylated
product were separated and detected *via* laser-induced fluorescence. The mean data values
for each test compound concentration, DMSO control wells and 100% inhibition control
10 wells were used to determine the IC₅₀ value of the test compound.

(c) Spindle checkpoint abrogation assay

Chromosome condensation in mitosis is accompanied by phosphorylation of
histone H3 on serine 10. Dephosphorylation begins in anaphase and ends at early
15 telophase, thus histone H3 serine 10 phosphorylation acts as an excellent mitotic marker.
Paclitaxol is a microtubule stabilising drug which perturbs microtubule dynamics, invokes
the spindle checkpoint and arrests cells in mitosis. These cells are positive for histone H3
serine 10 phosphorylation. Inhibition of the spindle checkpoint overrides the mitotic block
in the presence of paclitaxol and the histone H3 serine 10 endpoint is used as a marker to
20 determine the ability of compounds of the present invention to exit mitotic arrest
prematurely.

Cells of the human colon tumour cell line HT29 were seeded into 96 well black plates
(Costar, Catalogue No 3904) in phenol red free Dulbecco's Modified Eagles Medium
(DMEM) supplemented with 10% (v/v) FCS and 1% (v/v) L-Glutamine and incubated
25 overnight at 37°C. Paclitaxol was added to the cells at a concentration of 7.8nM and the
cells incubated overnight prior to compound dosing. Test compounds were solubilised in
DMSO, diluted to give a range of final assay concentrations, added to cells and incubated
for 5h at 37°C. After 5 hours, cells were fixed in 3.7% (v/v) formaldehyde then
permeabilised and blocked for 10 minutes in 100 μ L 0.5% (v/v) TritonTM X-100, 1% (w/v)
30 bovine serum albumin (BSA) in phosphate buffered saline (PBS). After washing with
PBS, 50 μ L primary antibody (1:500 dilution of rabbit anti-phosphohistone H3 (Upstate
Catalogue No 06-570) in 1% BSA, 0.05% TweenTM 20) was added to the cells that were

left for 1 hour at room temperature. Cells were again washed with PBS and incubated with 50µL secondary antibody (1:1000 Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit (Molecular Probes Cat No A-11008) and Hoechst 33342 (Molecular Probes Cat. No. H-3570) diluted in PBS 0.05% (v/v) TweenTM 20 (1:10000 dilution) and left for 1 hour at room temperature in the dark. Cells were washed with PBS then covered with fresh PBS and stored at 4°C until analysis. Images are acquired and analysed in an automated manner using the Cellomics ArrayScan II or VTi. In this assay both hoechst 33342 and phosphohistone H3 staining are measured. Hoechst 33342 labels DNA and is used to generate a valid cell count while phosphohistone H3 staining determines the number of mitotic cells. Inhibition of TTK leads to a decrease in the population of histone H3 Serine 10 positive cells, indicating inappropriate exit from mitosis in the presence of the spindle toxin. The raw assay data were analysed by non-linear regression analysis and used to determine an IC₅₀ value for each compound.

IC₅₀ values for compounds of the invention when tested in one or more of the above assays are typically less than 100µM.

The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators or inhibitors of TTK activity, and may be used in the treatment of proliferative and hyperproliferative diseases/conditions, including solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. Examples of these proliferative and hyperproliferative diseases/conditions include the following cancers:

- (1) carcinoma, including that of the bladder, brain, breast, colon, kidney, liver, lung, ovary, pancreas, prostate, stomach, cervix, colon, thyroid and skin;
- (2) hematopoietic tumours of lymphoid lineage, including acute lymphocytic leukaemia, B-cell lymphoma and Burkett's lymphoma;
- (3) hematopoietic tumours of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukaemias and promyelocytic leukaemia;
- (4) tumours of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; and
- (5) other tumours, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma and glioma.

In one embodiment the compounds of the invention are useful in the treatment of tumours of the bladder, breast and prostate and multiple myeloma.

Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as herein defined for use in therapy.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore
5 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, as herein defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

In the context of the present specification, the term "therapy" also includes
10 "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

The invention also provides a method of treating cancer which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as herein defined.

15 We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are effective anti-cancer agents which property is believed to arise from modulating or inhibiting TTK activity. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by TTK, i.e. the compounds may be used to produce
20 an TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

Thus the compounds of the present invention provide a method for treating cancer characterised by inhibition of TTK, i.e. the compounds may be used to produce an anti-cancer effect mediated alone or in part by the inhibition of TTK.

It is in addition expected that a compound of the present invention will possess
25 activity against a range of leukaemias, lymphoid malignancies and solid tumours such as carcinomas and sarcomas in tissues such as the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas. In one embodiment compounds of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for example, the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

30 Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use as a medicament.



According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for the production of a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

5 According to this aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the
10 manufacture of a medicament for the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

15 According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukaemias, lymphoid malignancies, multiple myeloma, carcinomas and sarcomas in the
20 liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

According to this feature of the invention, there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer,
25 ovarian cancer, lung cancer, leukaemias, lymphoid malignancies, multiple myeloma, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined
30 herein in the production of a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a
5 compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukaemias, lymphoid malignancies, multiple myeloma, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and
10 ovaries.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined
15 herein.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined
20 herein.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukaemias, lymphoid malignancies, multiple myeloma, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and
25 pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition
30 which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or

carrier for use in the production of a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

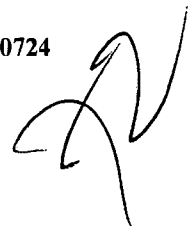
In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukaemias, lymphoid malignancies, multiple myeloma, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal such as man.

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound or salt (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition may comprise from 0.01 to 99 %w (per cent by weight), from 0.05 to 80 %w, from 0.10 to 70 %w, and or even from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as herein defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as herein defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the skin or to the lung and/or airways) in the form, e.g., of creams, solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral



administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules; or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions; or by subcutaneous administration; or by rectal administration in the form of suppositories; or transdermally.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures
5 using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium
10 carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the
15 gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is
20 mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such
25 as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with
30 long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with

partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents,

which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Suppository formulations may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Suitable excipients include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

Topical formulations, such as creams, ointments, gels and aqueous or oily solutions or suspensions, may generally be obtained by formulating an active ingredient with a conventional, topically acceptable, vehicle or diluent using conventional procedure well known in the art.

Compositions for administration by insufflation may be in the form of a finely divided powder containing particles of average diameter of, for example, 30µm or much less, the powder itself comprising either active ingredient alone or diluted with one or more physiologically acceptable carriers such as lactose. The powder for insufflation is then conveniently retained in a capsule containing, for example, 1 to 50mg of active ingredient for use with a turbo-inhaler device, such as is used for insufflation of the known agent sodium cromoglycate.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The size of the dose for therapeutic purposes of a compound of the invention will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In general, a compound of the invention will be administered so that a daily dose in the range, for example, from 0.1 mg to 1000 mg active ingredient per kg body weight is

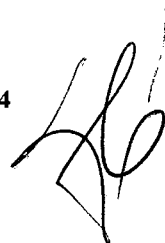
received, given if required in divided doses. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, from 0.1 mg to 30 mg active ingredient per kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, from 0.1 mg to 25 mg active ingredient per kg body weight will generally be used. Oral administration is however preferred. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.1 mg to 2 g of active ingredient.

For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The anti cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:-

(i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas); antimetabolites (for example gemcitabine and antifolates such as fluoropyrimidines like 5 fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere and polokinese inhibitors); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH



agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5*-reductase such as finasteride;

(iii) anti-invasion agents (for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341) and *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), and metalloproteinase inhibitors like marimastat, inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function or antibodies to Heparanase);

(iv) inhibitors of growth factor function: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin™], the anti-EGFR antibody panitumumab, the anti erbB1 antibody cetuximab [Erbix, C225] and any growth factor or growth factor receptor antibodies disclosed by Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); such inhibitors also include tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI 774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033), erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib, inhibitors of the hepatocyte growth factor family, inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006)), inhibitors of cell signalling through MEK and/or AKT kinases, inhibitors of the hepatocyte growth factor family, c-kit inhibitors, abl kinase inhibitors, IGF receptor (insulin-like growth factor) kinase inhibitors; aurora kinase inhibitors (for example AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) and cyclin dependent kinase inhibitors such as CDK2 and/or CDK4 inhibitors;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti vascular endothelial cell growth factor

antibody bevacizumab (Avastin™) and VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors such as 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (ZD6474; Example 2 within WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) and SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354 and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha_v\beta_3$ function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene directed enzyme pro drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex vivo and in vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine transfected dendritic cells, approaches using cytokine transfected tumour cell lines and approaches using anti idiotypic antibodies.

According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of formula (I) as defined hereinbefore with an additional anti-tumour substance as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally:

- (i) operations were carried out at ambient temperature, *i.e.* in the range 17 to 5 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as nitrogen or argon unless otherwise stated;
- (ii) in general, the course of reactions was followed by thin layer chromatography (TLC) and/or analytical high pressure liquid chromatography (HPLC); the reaction times that are given are not necessarily the minimum attainable;
- 10 (iii) when necessary, organic solutions were dried over anhydrous MgSO₄, work-up procedures were carried out using traditional layer separating techniques, evaporations were carried out either by rotary evaporation *in vacuo* or in a Genevac HT-4 / EZ-2.
- (iv) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable, and when 15 necessary, reactions were repeated if a larger amount of the reaction product was required;
- (v) in general, the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; electrospray mass spectral data were obtained using a Waters ZMD or Waters ZQ LC/mass spectrometer acquiring both positive and negative ion data, generally, only ions relating to 20 the parent structure are reported; proton NMR chemical shift values were measured on the delta scale using either a Bruker Avance DPX300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz, or a Bruker Avance DRX400 operating at 400MHz. Unless otherwise stated, NMR spectra were obtained at 400MHz in d⁶-dimethylsulfoxide. The following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, 25 broad;
- (vi) unless stated otherwise compounds containing an asymmetric carbon and/or sulphur atom were not resolved;
- (vii) intermediates were not necessarily fully purified but their structures and purity were assessed by TLC, analytical HPLC, infra-red (IR) and/or NMR analysis;
- 30 (viii) unless otherwise stated, column chromatography (by the flash

procedure, FCC) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or on Silicycle cartridges (40-63 μm silica, 12 to 120 g weight) using an Isco Combi Flash Companion system.

(ix) Preparative HPLC was performed on C18 reversed-phase silica, for example on
5 a Waters 'Xterra' or 'XBridge' preparative reversed-phase column (5 μm silica, 19 mm diameter, 100 mm length) or on a Phenomenex "Gemini" or 'AXIA' preparative reversed-phase column (5 μm silica, 110A, 21.1 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures as eluent, for example (containing 1% formic acid or 1% aqueous NH_4OH ($d=0.88$)) as solvent A and acetonitrile as solvent B; either of the following preparative
10 HPLC methods were used:

Method A: a solvent gradient over 9.5 minutes, at 25mL per minute, from a 85:15 mixture of solvents A and B respectively to a 5:95 mixture of solvents A and B.

Method B: a solvent gradient over 9.5 minutes, at 25mL per minute, from a 60:40 mixture of solvents A and B respectively to a 5:95 mixture of solvents A and B.

15 (x) the following analytical HPLC methods were used; in general, reversed-phase silica was used with a flow rate of about 1 mL per minute and detection was by Electrospray Mass Spectrometry and by UV absorbance at a wavelength of 254 nm; for each method Solvent A was water and Solvent B was acetonitrile; the following columns and solvent mixtures were used:-

20 Analytical HPLC was performed on C18 reversed-phase silica, on a Phenomenex "Gemini" preparative reversed-phase column (5 μm silica, 110 A, 2mm diameter, 50 mm length) using decreasingly polar mixtures as eluent, for example decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% formic acid or 0.1% ammonia) as solvent A and acetonitrile as solvent B; the following analytical HPLC method was used:

25 A solvent gradient over 4 minutes, at approximately 1mL per minute, from a 95:5 mixture of solvents A and B respectively to a 5:95 mixture of solvents A and B.

(xi) where certain compounds were obtained as an acid-addition salt, for example a mono-hydrochloride salt or a di-hydrochloride salt, the stoichiometry of the salt was based on the number and nature of the basic groups in the compound, the exact
30 stoichiometry of the salt was generally not determined, for example by means of elemental analysis data;

(xii) where reactions refer to the use of a microwave, it was a Smith Synthesizer Microwave that was used;

(xiii) where a SCX or SCX-2 column is referred to, this means an “ion exchange” extraction cartridge for adsorption of basic compounds, i.e. a polypropylene tube containing a benzenesulphonic acid based strong cation exchange sorbent, used according to the manufacturers instructions obtained from International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ.

(xiv) the following abbreviations have been used:-

DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DCM	dichloromethane	THF	tetrahydrofuran
EAA	Enzyme Assay Activity (μM) (<i>In Vitro</i> TTK kinase assay 1)	<i>m/z</i>	mass spectrometry peak(s)
EAA2	Enzyme Assay Activity (μM) (<i>In Vitro</i> TTK kinase assay 2)	RPHPLC	reverse-phase high-performance liquid chromatography
r.t.	room temperature	h	hour(s)
FCC	flash column chromatography	EtOAc	ethyl acetate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine	MeOH	methanol
EtOH	ethanol	HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1-3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
Pd-on-C	10% palladium on carbon		
SCAA	Spindle checkpoint abrogation assay activity (μM)		

Example 1: 4-[*(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)*-aminol-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

A solution of 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4) (0.15 g), 4-amino-3-methoxy-*N*-(1-methyl-4-piperidyl)benzamide (fragment 4, page 44 of WO 06/018220) (0.16 g) and 4-methylbenzenesulfonic acid (0.28 g) in 4-methyl-2-pentanol (10 mL) was heated at 125°C for 16h then at 145°C for 3h. The cooled mixture was loaded onto a SCX-2 column, washed with MeOH then eluted with 7N NH₃/MeOH. Concentration *in vacuo* afforded a gum which was dissolved in 2% MeOH in DCM and then purified through a silica pad eluting with 2-20% MeOH in DCM to afford a yellow gum. Trituration with diethylether containing a small amount of DCM provided the title compound (75 mg, 26%)

as an off white solid; ¹H NMR: 1.64 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.21 (5H, m), 2.84 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.78 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.40 (1H, d); m/z: MH⁺ 480; EAA: 0.622; EAA2: 0.0646.

5

Example 2: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methylbenzenesulfonamide

A mixture of 4-amino-3-methylbenzenesulfonamide (0.075 g), 4-methylbenzene-sulfonic acid (0.1 g) and 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4, 0.075 g) in
10 4-methyl-2-pentanol (1.5 mL) was heated at 200°C for 5 mins by microwave then cooled to r.t. The reaction was repeated on an identical scale but using 1-butanol (1.5 mL) in place of 4-methyl-2-pentanol. The combined reaction mixtures were purified by SCX, eluting with 2M NH₃ in MeOH to give a coloured gum. The gum was purified by reverse phase basic HPLC to afford the title compound (0.05 g, 21%) as a colourless solid; ¹H NMR: (CDCl₃)
15 1.69-1.75 (2H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.26-2.31 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.79-4.88 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.77-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.54 (1H, d); m/z: MH⁺ 403; EAA: 1.28; EAA2: 0.0166.

Example 3: 9-Cyclopentyl-2-[[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

A mixture of 2-fluoro-4-(methylsulfonyl)aniline (0.056 g), 4-methylbenzenesulfonic acid (0.1 g) and 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4, 0.075 g) in 4-methyl-2-pentanol (1 mL) was heated at 200°C for 5 mins by microwave then cooled to r.t. The reaction was repeated on an identical scale but using 1-butanol (1.5 mL) in place of 4-methyl-2-pentanol as the solvent. The combined reaction mixtures were purified by SCX,
25 eluting with 2M NH₃ in MeOH to afford a gum. Purification by MPLC on silica, eluting with 2% MeOH in DCM then 10% MeOH in DCM afforded a colourless gum which was triturated with diethylether (1 mL), filtered then dried to provide the title compound (0.02 g, 17%) as a colourless solid; ¹H NMR: (CDCl₃) 1.68-1.80 (2H, m), 1.98-2.06 (4H, m),
30 2.26-2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.84 (1H, t); m/z: MH⁺ 406; EAA2: 0.131; SCAA: 2.3.

62

The procedure described above for Example 3 was repeated using the appropriate aniline and 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4) with 4-methyl-2-pentanol as solvent, except that purification was by reverse phase basic chromatography. These procedures provided the compounds of Examples 4 to 28 below:

Example 4: 9-Cyclopentyl-2-([2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.55-1.68 (2H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.47 (4H, t), 3.11 (4H, t), 3.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.68 (1H, quintet), 6.48 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.05 (1H, s); m/z: 438 MH⁺; EAA: 0.213; EAA2: 0.0229; prepared using compound 46-3, page 138 of WO 04/080980.

Example 5: 9-Cyclopentyl-2-([2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]-phenyl]amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.52-1.70 (4H, m), 1.80-1.98 (6H, m), 2.06-2.24 (7H, m), 2.57-2.69 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 4.37 (1H, m), 4.69 (1H, quintet), 6.53 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.05 (1H, s); m/z: 453 MH⁺; EAA: 0.0717; EAA2: 0.018; preparation: see page 137 of WO 04/080980.

Example 6: 9-Cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)-amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 425 MH⁺; EAA: 0.396; EAA2: 0.078; preparation: see example 21 of WO 04/046120.

Example 7: N-[4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxyphenyl]methanesulfonamide

m/z: 433 MH⁺; EAA: 0.714; EAA2: 0.0307.

Example 8: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-2-fluoro-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

¹H NMR: 1.51-1.61 (2H, m), 1.67-1.79 (4H, m), 1.87-2.06 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.27 (2H, m), 2.73 (2H, d), 3.67-3.75 (1H, m), 4.75 (1H, quintet), 7.46 (1H, d), 7.53 (1H,

t), 7.76-7.79 (1H, m), 7.88 (1H, d), 8.22 (1H, s), 9.81 (1H, s); m/z : 468 MH^+ ; EAA: 3.907; EAA2: 0.633; Preparation: see Method 8.

Example 9: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-N-methylbenzamide

m/z : 397 MH^+ ; EAA: 0.328; EAA2: 0.0322; Preparation: see 128, page 90 of WO 06/021454.

Example 10: 9-Cyclopentyl-2-{[2-methoxy-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z : 437 MH^+ ; EAA: 1.05; EAA2: 0.0194; Preparation: see Method 10.

Example 11: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]benzenesulfonamide

m/z : 389 MH^+ ; EAA: 9.65; EAA2: 0.167.

Example 12: 9-Cyclopentyl-2-{[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z : 443 MH^+ ; EAA: 1.17; EAA2: 0.0152.

Example 13: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]-phenyl}amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z : 472 MH^+ ; EAA2: 0.626; SCAA: 3.70.

Example 14: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)benzamide

m/z : 520 MH^+ ; EAA: 1.564; EAA2: 0.0697; Preparation: see Method 11.

Example 15: 3-Chloro-4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

m/z : 485, 487 MH^+ ; EAA: 3.23; EAA2: 0.235; Preparation: see Method 12.

Example 16: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-fluoro-N-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-benzamide

m/z: 509 MH⁺; EAA: 1.68; EAA2: 0.313; Preparation: see Method 13.

5 **Example 17: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2,5-difluorobenzamide**

m/z: 501 MH⁺; EAA: 9.24; EAA2: 2.01; Preparation: see Method 15.

10 **Example 18: 2-[[2-Chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

¹H NMR: (CDCl₃) 1.62-1.69 (2H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, t), 3.17 (4H, t), 3.38 (3H, s), 4.76-4.85 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, d); m/z: 442, 444 MH⁺; EAA: 0.249; EAA2: 0.0148; Preparation: see Method 17.

15

Example 19: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-amino]-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: (CDCl₃) 1.68-1.80 (2H, m), 1.98-2.06 (4H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.84 (1H, t); m/z: 406 MH⁺; EAA: 0.504; EAA2: 0.0403.

20

Example 20: 9-Cyclopentyl-2-[[2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-phenyl]amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.62-1.53 (2H, m), 1.95-1.82 (4H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.48-2.44 (3H, m), 2.64-2.59 (3H, m), 3.28 (3H, s), 3.45 (2H, t), 3.54-3.49 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.67 (1H, quintet), 6.24 (1H, d), 6.33 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.99 (1H, s); m/z: 452 MH⁺; EAA: 0.249; EAA2: 0.0395; Preparation: see page 17 of WO 06/021548;

25

Example 21: 9-Cyclopentyl-2-[[2-ethoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-phenyl]amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

30

¹H NMR: 1.30 (3H, t), 1.63-1.53 (2H, m), 1.93-1.82 (4H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.47-2.43 (2H, m), 2.63-2.60 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.43 (3H, t), 3.52-3.47 (3H, m),

4.05 (2H, q), 4.67 (1H, quintet), 6.24 (1H, d), 6.33 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.01 (1H, s); m/z : 466 MH^+ ; EAA: 0.384; EAA2: 0.0473; Preparation: see Method 19.

Example 22: 9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)-amino]-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

^1H NMR: 1.44-1.32 (2H, m), 1.63-1.52 (2H, m), 1.93-1.81 (6H, m), 2.02 (2H, t), 2.14-2.08 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.77-2.67 (3H, m), 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.66 (1H, quintet), 5.15 (1H, d), 6.13 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.98 (1H, s); m/z : 452 MH^+ ; EAA: 0.317; EAA2: 0.118; Preparation: see page 22 of WO 06/021548.

Example 23: 9-Cyclopentyl-2-({4-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-ethoxyphenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

^1H NMR: 1.33 (3H, t), 1.67-1.45 (6H, m), 1.94-1.80 (6H, m), 2.26-2.10 (8H, m), 2.62 (2H, t), 3.29 (3H, s), 3.63 (2H, d), 4.08 (1H, q), 4.70 (1H, quintet), 6.48 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.05 (1H, s); m/z : 480 MH^+ ; EAA: 0.703; EAA2: 0.0756; Preparation: see Method 21.

Example 24: 9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)-oxy]-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

^1H NMR: 1.64-1.54 (2H, m), 1.93-1.82 (4H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.22-2.41 (6H, m), 2.69-2.56 (2H, m), 2.82-2.76 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.68 (1H, quintet), 4.89-4.83 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.56 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.04 (1H, s); m/z : 439 MH^+ ; EAA: 0.151; EAA2: 0.0173; Preparation: see Method 23.

Example 25: 9-Cyclopentyl-2-({4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-2-ethoxy-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

^1H NMR: 1.34 (3H, t), 1.66-1.56 (2H, m), 1.95-1.83 (4H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.61 (2H, t), 3.29 (3H, s), 4.03 (2H, t), 4.08 (2H, q), 4.70 (1H, quintet), 6.50 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.06 (1H, s); m/z : 441 MH^+ ; EAA: 0.149; EAA2: 0.0289; Preparation: see Method 25.

Example 26: 9-Cyclopentyl-2-({2-ethoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)-oxy]-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.33 (3H, t), 1.68-1.57 (4H, m), 1.95-1.83 (6H, m), 2.20-2.10 (7H, m), 2.64-2.57 (2H, m), 3.30 (3H, s), 4.07 (2H, q), 4.34-4.27 (1H, m), 4.69 (1H, quintet), 6.52 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.06 (1H, s); m/z: 467 MH⁺; EAA: 0.0509; EAA2: 0.026; Preparation: see Method 27.

Example 27: 9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethyl]phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.68-1.57 (2H, m), 1.96-1.85 (4H, m), 2.23-2.11 (5H, m), 2.38-2.27 (4H, m), 2.48-2.40 (5H, m), 2.72-2.65 (3H, m), 3.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.71 (1H, quintet), 6.77 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.64 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.10 (1H, s); m/z: 466 MH⁺; EAA: 0.288; EAA2: 0.0241; Preparation: see Method 30.

Example 28: 9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.71-1.49 (7H, m), 1.93-1.77 (6H, m), 2.15-2.04 (5H, m), 2.80 (2H, d), 3.20 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.65 (1H, quintet), 6.72 (1H, d), 6.83 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.03 (1H, s); m/z: 437 MH⁺; EAA: 0.0554; EAA2: 0.0143; Preparation: see Method 34.

Example 29: 9-Cyclopentyl-7-ethyl-2-({2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl}amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

A solution of 2-chloro-9-cyclopentyl-7-ethyl-purin-8-one (Method 5) (0.1 g), 2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline (Compound 46-3, page 138 in WO 04/080980) (0.16 g) and 4-toluenesulphonic acid (0.13 g) in 2-propanol (2 mL) was heated at 190°C for 1h by microwave. After cooling the mixture was concentrated *in vacuo* and purified by FCC using 0-5% of (10:1 MeOH:conc. aq. NH₃) in DCM to afford the title compound (0.05 g, 31%) as a pale yellow foam; ¹H NMR: (CDCl₃) 1.34 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.87 (2H, q), 3.89 (3H, s), 4.81 (1H, tt), 6.55 (1H, dd), 6.57 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, d); m/z: MH⁺ 453; EAA: 0.220; EAA2: 0.0538.

The procedure described for Example 29 was repeated using the appropriate aniline and 2-chloro-9-cyclopentyl-7-ethyl-purin-8-one (Method 5). The compounds thereby synthesized are illustrated below as Examples 30 to 34, and the necessary aniline starting materials indicated. Example 30 was further purified by RPHPLC and Example 32 was further purified by flash chromatography on silica, eluting with 30-50% EtOAc in *iso*-hexane.

Example 30: 9-Cyclopentyl-7-ethyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)-oxy]phenyl}amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: (CDCl₃) 1.34 (3H, t), 1.69 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.01 (6H, m), 2.27 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.88 (5H, m), 4.26 (1H, tt), 4.82 (1H, tt), 6.52 (1H, dd), 6.53 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d); *m/z*: 467 MH⁺; EAA: 0.0913; EAA2: 0.0108; Preparation: see page 137 of WO 04/080980.

Example 31: 4-[(9-Cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-methylbenzamide

¹H NMR: (CDCl₃) 1.36 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.03 (4H, m), 2.33 (2H, m), 3.03 (3H, d), 3.90 (2H, q), 3.99 (3H, s), 4.84 (1H, tt), 6.08 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.56 (1H, d); *m/z*: 411 MH⁺; EAA: 0.371; EAA2: 0.0164; Preparation: see I28, page 90 of WO 06/021454.

Example 32: 9-Cyclopentyl-7-ethyl-2-{{2-methoxy-4-(methylsulfonyl)-phenyl}-amino}-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: (CDCl₃) 1.37 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.04 (4H, m), 2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.92 (2H, q), 4.02 (3H, s), 4.85 (1H, tt), 7.39 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.76 (1H, d); *m/z*: 432 MH⁺; EAA: 1.33; EAA2: 0.0245; Preparation: see example 146, page 146 of WO 99/64415.

Example 33: 4-[(9-Cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

¹H NMR: (CDCl₃) 1.69 (3H, m), 1.87 (2H, dddd), 2.01 (6H, m), 2.30 (7H, m), 2.73 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.28 (1H, dddd), 4.76 (2H, s), 4.81 (1H, tt), 6.52 (1H, dd), 6.54 (1H, d),
5 7.35 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.20 (1H, d); *m/z*: 495 MH⁺; EAA: 0.398; EAA2: 0.0382;

Preparation: see fragment 4, page 44 of WO 06/018220.

Example 34: 4-[(9-Cyclopentyl-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]benzenesulfonamide

10 ¹H NMR: 1.26 (3H, t), 1.68 (2H, m), 1.97 (4H, m), 2.23 (2H, m), 3.86 (2H, q), 4.76 (1H, tt), 7.13 (2H, s), 7.71 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.28 (1H, s), 9.76 (1H, s); *m/z*: 403; EAA: 1.04; EAA2: 0.0963.

The procedure described for Example 29 was repeated using the appropriate aniline and
15 2-(2-chloro-9-cyclopentyl-8-oxo-purin-7-yl)acetonitrile (Method 6) in place of 2-chloro-9-cyclopentyl-7-ethyl-purin-8-one (Method 5) to provide the compounds of Examples 35 to 38. The necessary aniline starting materials can be prepared as indicated. Additional purification for Example 35 and Example 36 was by crystallisation from diethyl ether and for Example 37 by crystallisation from EtOAc/ *iso*-hexane.

20

Example 35: [9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)-oxy]-phenyl}amino)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-7-yl]-acetonitrile

¹H NMR: (CDCl₃) 1.36 (3H, t), 1.60 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.04 (6H, m), 2.17 (2H, ddd),
2.31 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.90 (2H, q), 3.99 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.85
25 (1H, tt), 5.91 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.56 (1H, d);
m/z: 479 MH⁺; EAA: 0.0479; EAA2: 0.00857; Preparation: see page 137 of
WO 04/080980.

Example 36: (9-Cyclopentyl-2-{{2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl}-amino}-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-7-yl)acetonitrile

30

¹H NMR: (CDCl₃) 1.70 (2H, m), 2.01 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.61 (4H, m),
3.19 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.80 (1H, tt), 6.54 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.37 (1H,

s), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, d); m/z : 464 MH^+ ; EAA: 0.217; EAA2: 0.0216; Preparation: see compound 46-3, page 138 of WO 04/080980.

Example 37: 4-{[7-(Cyanomethyl)-9-cyclopentyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl]amino}-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

m/z : 506 MH^+ ; EAA: 0.501; EAA2: 0.0834; Preparation: see Fragment 4, page 44 of WO 06/018220.

Example 38: 4-{[7-(Cyanomethyl)-9-cyclopentyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl]amino}benzenesulfonamide

m/z : 414 MH^+ ; EAA: 1.51; EAA2: 0.131.

Example 39: 2-Fluoro-4-[(9-isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

4-Amino-2-fluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)benzamide (Method 8, 0.11 g) and 4-methylbenzenesulfonic acid (0.1 g) were added to a stirred mixture of 2-chloro-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one (Method 42, 75 mg) in *n*-butanol (0.5 mL) and isopropanol (0.5 mL). The resulting mixture was heated to 180°C for 10 mins in a microwave. The mixture was loaded onto a SCX-3 column and washed with MeOH. The column was eluted with 2M NH_3 in MeOH. Fractions that contained the title compound were concentrated *in vacuo*. Additional purification by RPHPLC afforded the title compound as a solid (0.09 g, 42%); m/z : MH^+ 442; EAA2: 2.455.

The procedure described for Example 39 was repeated using the appropriate aniline and 2-chloro-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one (Method 42). The compounds thereby synthesized are illustrated below as Examples 40 to 48.

Example 40: 4-[(9-Isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

m/z : 454 MH^+ ; EAA2: 0.338.

Example 41: 4-[(9-Isopropyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methoxy-N-methylbenzamide

m/z: 371 MH⁺; EAA2: 7.126.

5 **Example 42: 9-Isopropyl-2-([2-methoxy-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl]-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 427 MH⁺; EAA2: 0.0688.

10 **Example 43: 9-Isopropyl-2-([2-methoxy-4-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl]amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 413 MH⁺; EAA2: 0.115.

Example 44: 9-Isopropyl-2-([2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

15 m/z: 412 MH⁺; EAA2: 0.119.

Example 45: 2-([4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl]amino)-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.109.

20 **Example 46: 2-([2-Ethoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino)-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.144.

25 **Example 47: 9-Isopropyl-2-([2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 411 MH⁺; EAA: 5.65.

Example 48: 9-Isopropyl-2-([2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

30 m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.136.

Example 49: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxybenzoic acid

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (1.42 g) was added to 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4, 0.95 g) and methyl 4-amino-3-methoxybenzoate (0.68 g) in
5 4-methyl-2-pentanol (15 mL). The resulting suspension was heated at 160°C for 1h in a microwave reactor. The crude mixture was then stirred in 2M aq. NaOH (45 mL) and heated at reflux for 16h. The mixture was then concentrated *in vacuo*, EtOH (50 mL) was added and the resulting mixture was refluxed for 1h. The mixture was then concentrated *in vacuo* then diluted with water (150 mL) and the resulting mixture was heated to reflux.
10 Acetic acid (20 mL) was added slowly, then the mixture was allowed to cool to r.t. The solid that formed was collected by filtration and then washed with water followed by diethyl ether. The solid was dried over P₂O₅ to provide the title compound (2.59 g, 60%) as a beige solid; ¹H NMR: 1.67 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.20 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.75 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.94 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.48 (1H, d); *m/z*:
15 MH⁺ 384; EAA2: 0.0724.

Example 50: 9-Cyclopentyl-2-({2-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-phenyl}amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (0.083
20 g, 0.22 mmol) was added to a suspension of 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methoxybenzoic acid (Example 49, 0.077 g) in triethylamine (0.040 g) and DMA (1.00 mL), at r.t. After 20 mins 1-methylpiperazine (0.030 g) was added and the mixture was stirred for 16h. The mixture was then diluted with MeOH (1.0 mL) and then 0.5 M aq. NaOH (20 mL). The solid that formed was
25 isolated by filtration. The solid was washed with water, and dried *in vacuo* over P₂O₅ to provide the title compound (0.072 g, 77 %) as a beige solid; ¹H NMR: 1.64 (2H, m), 1.92 (4H, m), 2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (4H, s), 3.30 (3H, s), 3.52 (4H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 466; EAA2: 0.0603.

30

The procedure described for Example 50 was repeated using the appropriate amine and 4-[(9-cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methoxybenzoic

acid (Method 49), except with additional purification by RPHPLC. The compounds thereby synthesized are listed below as Examples 51 to 69. In the synthesis of Examples 68 and 69 the appropriate pyrrolidine compound was protected by a *tert*-butoxycarbonyl (BOC) protecting group during the procedure, and after the coupling was achieved the BOC group was removed using standard conditions well-known to those skilled in the art, using trifluoroacetic acid (TFA) and water.

Example 51: 9-Cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

¹H NMR: 1.43 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.25 - 3.40 (8H, m), 3.50 (4H, s), 3.90 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 549; EAA2: 0.148.

Example 52: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-aminol]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-methoxybenzamide

¹H NMR: 1.67 (2H, m), 1.98 (6H, m), 2.20 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (2H, t), 4.75 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.37 (1H, t), 8.41 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 491; EAA2: 0.0412.

Example 53: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-aminol]-N-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-3-methoxy-N-methylbenzamide

m/z: 522 MH⁺; EAA2: 0.231.

Example 54: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methoxy-N-methylbenzamide

¹H NMR: 1.70 (4H, m), 1.93 (4H, m), 2.00-2.30 (10H, m), 2.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d); *m/z*: 482 MH⁺; EAA2: 0.0362.

Example 55: 9-Cyclopentyl-2-[(4-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-carbonyl}-2-methoxyphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 480 MH⁺; EAA2: 0.0175.

Example 56: 9-Cyclopentyl-2-((2-methoxy-4-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]-carbonyl)phenyl)amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 520 MH⁺; EAA2: 0.0676.

5

Example 57: 9-Cyclopentyl-2-[(2-methoxy-4-[(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]-carbonyl)phenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 510 MH⁺; EAA2: 0.0356

10

Example 58: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-methoxybenzamide

m/z: 508 MH⁺; EAA2: 0.136.

Example 59: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]benzamide

15

m/z: 524 MH⁺; EAA2: 0.0745.

Example 60: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamide

20

m/z: 494 MH⁺; EAA2: 0.114.

Example 61: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[4-(dimethylamino)butyl]-3-methoxybenzamide

m/z: 480; EAA2: 0.0536.

25

Example 62: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[3-(dimethylamino)propyl]-3-methoxybenzamide

m/z: 468 MH⁺; EAA2: 0.0509.

30

Example 63: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-(2-piperidin-1-ylethyl)benzamide

m/z: 494 MH⁺; EAA2: 0.0664.

Example 64: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamide

m/z: 509 MH⁺; EAA2: 0.0611.

5

Example 65: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N,N-dimethylbenzamide

¹H NMR: 1.63 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.99 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d); m/z: 411 MH⁺;

10 EAA2: 0.027.

Example 66: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)benzamide

m/z: 508 MH⁺; EAA2: 0.132.

15

Example 67: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-methoxybenzamide

¹H NMR: 1.67 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.46 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.75 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, t), 8.40 (1H, d); m/z: 454 MH⁺; EAA2: 0.119.

20

Example 68: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]benzamide

m/z: 452 MH⁺; EAA2: 0.0653.

25

Example 69: 4-[(9-Cyclopentyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)-amino]-3-methoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzamide

¹H NMR: 1.67 (3H, m), 1.96 (5H, m), 2.20 (2H, m), 2.64-3.04 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.32 (1H, m), 4.75 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.39 (1H, d); m/z: 452 MH⁺; EAA2: 0.0413.

30

Example 70: 2-{[2-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-7-methyl-9-piperidin-4-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (0.304 g) was added to a mixture of
5 2-chloro-7-methyl-9-piperidin-4-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one 4-methylbenzene-sulfonate (Method 38, 0.176 g), and 2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline (Compound 46-3, page 138 in WO 04/080980, 0.089 g) in 4-methyl-2-pentanol (3 mL). The resulting suspension was heated at 160°C for 1h in a microwave. The cooled solution was decanted and the residue was purified by RPHPLC to provide the title compound as a
10 brown gum (0.142 g, 57 %); ¹H NMR: 1.94 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.60 (obscured, m), 3.12 (6H, m), 3.35 (obscured, m), 3.85 (3H, s), 4.52 (1H, m), 6.52 (1H, m), 6.66 (1H, d), 7.12 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.11 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 453; EAA2: 5.36.

The procedure described for Example 2 was repeated using the appropriate aniline and
15 2-chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one (Method 4) with 4-methyl-2-pentanol as solvent under microwave heating for 15 mins, except that purification was by reverse phase basic chromatography or preparative thin layer chromatography. These procedures provided the compounds of Examples 71 to 80 below:

20 **Example 71: 2-[(4-Benzoylphenyl)amino]-9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 414 MH⁺; EAA2: 0.586.

25 **Example 72: 2-[(3-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 429 MH⁺; EAA2: 0.027.

Example 73: 9-Cyclopentyl-2-{[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]amino}-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

30 *m/z*: 354 MH⁺; EAA2: 0.106.

af

Example 74: 9-Cyclopentyl-2-[(4-isopropoxyphenyl)amino]-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 368 MH⁺; EAA2: 0.0291.

5 **Example 75: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-[(4-phenoxyphenyl)amino]-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 402 MH⁺; EAA2: 0.523.

10 **Example 76: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-{[4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]amino}-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 377 MH⁺; EAA2: 0.0183.

Example 77: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-[(4-piperidin-1-ylphenyl)amino]-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

15 m/z: 393 MH⁺; EAA2: 0.109.

Example 78: 2-[(4-Benzylphenyl)amino]-9-cyclopentyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

m/z: 400 MH⁺; EAA2: 0.195.

20 **Example 79: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-{[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]amino}-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 376 MH⁺; EAA2: 0.0452.

25 **Example 80: 9-Cyclopentyl-7-methyl-2-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

m/z: 395 MH⁺; EAA2: 0.14.

Method 1: 2-Chloro-N-cyclopentyl-5-nitro-pyrimidin-4-amine
30 Cyclopentylamine (9.9 mL) in EtOAc (100 mL) was added dropwise over 30 mins to a stirred, cooled (ice-bath) solution of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (19.4 g) and DIPEA (17.8 mL) in dry EtOAc (100 mL). The mixture was allowed to warm to r.t. and was then

stirred for 16h. The mixture was washed with water, 1M citric acid, sat. aq. NaHCO₃ and was then dried (MgSO₄). Concentration *in vacuo* afforded the title compound (24.9 g, 100%) as a red brown solid; ¹H NMR: 1.50-1.80 (6H, m), 2.00 (2H, m), 4.50 (1H, m), 8.60 (1H, d), 9.01 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 243, 245 (1 × Cl).

5

Method 2: 2-Chloro-N-cyclopentyl-pyrimidine-4,5-diamine

A solution of 2-chloro-N-cyclopentyl-5-nitro-pyrimidin-4-amine (Method 1) (1.95 g) in EtOAc (10 mL) was added dropwise to a stirred suspension of tin (II) chloride dihydrate (7.22 g) in EtOAc (10 mL) heated at 50°C. The rate of addition was controlled to maintain the temperature of the mixture below 60°C. The mixture was then stirred at 60°C for 1.5h then cooled in ice and conc. aq. NH₃ added slowly until basic. The solid formed was filtered and washed with EtOAc, the combined filtrate and washings were washed with water, brine, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated to give the title compound as a purple gum (1.5 g, 88%); ¹H NMR: 1.48 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.98 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.92 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.37 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 213, 215 (1 × Cl).

15

Method 3: 2-Chloro-9-cyclopentyl-7H-purin-8-one

Phenyl chloroformate (21.1 g,) was added dropwise over 20 mins to a cooled (ice-bath) suspension of 2-chloro-N-cyclopentyl-pyrimidine-4,5-diamine (Method 2) (19.1 g) and NaHCO₃ (22.7 g) in a mixture of EtOAc (250 mL) and water (100 mL). After stirring for 30 mins the reaction mixture was warmed to r.t. over 30 mins, and was then heated at 70°C for 1.5h. After cooling to r.t. EtOAc (300 mL) was added, the organic phase was separated and washed with 1M HCl followed by sat. aq. NaHCO₃. The solution was then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 0-50% EtOAc in DCM afforded the title compound (12.4g, 57%) as an off-white solid; ¹H NMR: 1.63 (2H, m) 1.93 (4H, m), 2.10 (2H, m), 4.70 (1H, m), 8.11 (1H, s) 11.60 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 237, 239 (1 × Cl).

25

Method 4: 2-Chloro-9-cyclopentyl-7-methyl-purin-8-one

Iodomethane (0.86 mL) was added in one portion to a cooled (ice-bath) solution of 2-chloro-9-cyclopentyl-7H-purin-8-one (Method 3) (3.0 g) in DMA (30 mL). NaH (0.55 g) was added portionwise and the resulting mixture was stirred at 5-10°C for 3h. Ice was then

30

added cautiously to the mixture followed by water (150 mL) and the mixture was then stirred with *iso*-hexane (30 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water then *iso*-hexane and dried under vacuum to afford the title compound (3.15 g, 99%) as a white solid; ¹H NMR: 1.65 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.12 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.73 (1H, m), 8.33 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 253, 255 (1 × Cl).

Method 5: 2-Chloro-9-cyclopentyl-7-ethyl-purin-8-one

Iodoethane (0.86 g) was added in one portion to cooled (ice-bath) solution of 2-chloro-9-cyclopentyl-7*H*-purin-8-one (Method 3, 1.2 g) in DMA (10 mL). NaH (0.22 g) was added portionwise and the resulting mixture stirred at 5-10°C for 3h, then at 20°C for a further 16h. Ice was then added cautiously to the mixture followed by water (50 mL), and the mixture was then stirred with *iso*-hexane (10 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water then *iso*-hexane and dried under vacuum to afford the title compound (1.01 g, 75%) as a white solid; ¹H NMR: 1.24 (3H, t), 1.63 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.12 (2H, m), 3.88 (2H, q), 4.74 (1H, m), 8.40 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 267, 269 (1 × Cl).

Method 6: 2-(2-Chloro-9-cyclopentyl-8-oxo-purin-7-yl)acetonitrile

2-Bromoacetonitrile (0.66 g) was added in one portion to a cooled (ice-bath) solution of 2-chloro-9-cyclopentyl-7*H*-purin-8-one (Method 3, 1.2 g) in DMA (10 mL). NaH (0.22 g) was then added portionwise and the resulting mixture stirred at 5-10°C for 3h, then at 20°C for a further 16h. The mixture was then cooled to 5-10°C. Additional 2-bromoacetonitrile (0.33 g) and NaH (0.11 g) were added then the mixture was stirred at r.t. for a further 3h. Ice was then added cautiously to the mixture followed by water (50 mL), and the mixture was then stirred with *iso*-hexane (10 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water then *iso*-hexane and dried under vacuum to afford the title compound (1.32 g, 95%) as a white solid; ¹H NMR: 1.65 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.12 (2H, m), 4.75 (1H, m), 5.15 (2H, s), 8.49 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 278, 280 (1 × Cl).

Method 7: 2-Fluoro-*N*-(1-methyl-4-piperidyl)-4-nitro-benzamide

2-Fluoro-4-nitrobenzoic acid (3 g), 4-amino-1-methylpiperidine (2.03 g), HATU (6.77 g), DIPEA (8.5 mL) and DMF (30 mL) were combined and stirred at r.t. for 18h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the resulting residue was partitioned between DCM

MA

(200 mL) and water (100 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was re-extracted with DCM (100 mL). The combined organic portions were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 0–5% (2M ammonia in MeOH) in DCM afforded the title compound (2.67 g, 59%) as a yellow solid; ¹H NMR: 1.53 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.26 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.74 (1H, m), 7.72 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.54 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 282.

Method 8: 4-Amino-2-fluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)benzamide

2-Fluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)-4-nitro-benzamide (Method 7) (1.62 g), Pd-on-C (0.16 g) and MeOH (50 mL) were combined and stirred at 25°C under hydrogen at 5 bar pressure for 16h. The catalyst was filtered and the filtrate was concentrated to afford a brown solid which was triturated with 5% MeOH in DCM. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to afford the title compound (0.56 g, 39%) as a light-brown solid; ¹H NMR: 1.74 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.97 (1H, m), 5.89 (2H, s), 6.30 (1H, m), 6.39 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.67 (1H, s), 9.11 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 252.

Method 9: (3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone

Pyrrolidine (2.45 mL) in THF (5 mL) was added over 10 mins to a stirred, cooled (ice-bath) solution of 3-methoxy-4-nitro-benzoyl chloride (5.3 g) and DIPEA (5.14 mL) in THF (25 mL). The mixture was warmed to r.t. and stirred for 16h and was then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was diluted with EtOAc (150 mL) and washed with water (3 × 20 mL) then brine (20 mL). The solution was dried (MgSO₄) and concentrated to afford title compound (5.9 g, 96%) as a brown solid after standing; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.90-2.04 (4H, m), 3.40 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.99 (3H, s), 7.10-7.14 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.85 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 251.

Method 10: (4-Amino-3-methoxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone

Pd-on-C (0.58 g) was added to a solution of (3-methoxy-4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone (Method 9) (5.8 g) in EtOH (150 mL) and the resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 5 bar pressure for 16h. The catalyst was removed by filtration, washed with EtOH and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title

compound (5.9 g, ~100%) as a brown gum; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.90 (4H, m), 3.58 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.45 (4H, m), 6.64 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.09 (1H, d); m/z: MH⁺ 221.

5 **Method 11: 4-Amino-3-methoxy-N-[(3-endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-benzamide**

HATU (12.55 g) was added in portions to a cooled (ice-bath) mixture of 4-amino-3-methoxybenzoic acid (5.02 g), *endo*-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane-3-one (5.1 g) and DIPEA (10.4 mL) in DMF (150 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18h then
10 the solvent was removed by evaporation. The residue was partitioned between EtOAc (200 mL) and sat. aq. Na₂CO₃ (3 × 50 mL) then the phases were separated. The organic portion was washed with brine (3 × 50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford an oil (14 g). The oil was purified by SCX-2, washing with water then MeOH then eluting with 3.5M NH₃-MeOH to give the a semi-solid material. Trituration with diethyl ether
15 afforded the title compound (4.84 g, 53%) as a brown solid; ¹H NMR: 0.88-0.96 (1H, d), 1.38-1.50 (3H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, d), 3.82 (3H, s), 4.22-4.38 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.58-6.62 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.60-7.64 (1H, d); m/z: MH⁺ 304.

20 **Method 12: 4-Amino-3-chloro-N-(1-methyl-4-piperidyl)benzamide**

HATU (6.3 g) was added in portions to a cooled (ice-bath) mixture of 4-amino-3-chlorobenzoic acid (2.57 g), 4-amino-*N*-methyl-piperidine (1.88 g) and DIPEA (5.2 mL) in DMF (50 mL). The mixture was stirred at r.t. for 18h and was then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (100 mL), and extracted with EtOAc (4 × 50
25 mL). The combined organic portions were washed with brine (2 × 75 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a gum. Trituration with diethylether afforded the title compound (1.78g, 44% yield) as a light brown solid; ¹H NMR: 1.57-1.70 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, d), 3.15-3.50 (4H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 5.85 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, d), 7.55-7.60 (1H, dd), 7.75 (1H, s), 7.94-8.00 (1H, d); m/z: MH⁺
30 268.

Method 13: 4-Amino-3-fluoro-N-[(3-endo)-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-benzamide

4-Amino-3-fluorobenzoic acid (5.0 g), HATU (13.5 g) and DIPEA (18.5 mL) were stirred together in anhydrous DMA (100 mL) for 25 mins. *endo*-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]-nonane-3-one (5.5 g) was added and the mixture was stirred at r.t. for 16h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in MeOH and semi-purified by SCX-2 washing with MeOH and eluting with 2M NH₃/MeOH. Further purification by FCC using 0-10% (2M NH₃/MeOH) in DCM afforded the title compound (5.7 g, 61%) as a white solid after trituration with EtOAc; ¹H NMR: 0.91 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.60 (bs, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.70 (d, 1H); *m/z*: MH⁺ 292.

Method 14: 2,5-Difluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)-4-nitro-benzamide

A mixture of 1,5-difluoro-4-nitrobenzoic acid (1 g), 4-amino-1-methylpiperidine (0.62 g), HATU (2.05 g), DIPEA (2.57 mL) and DMF (10 mL) was stirred at r.t. for 18h and was then concentrated *in vacuo*. The resultant material partitioned between DCM and 2M aq HCl, both phases were loaded onto a SCX-2 column and washed with MeOH then eluted with 2M NH₃ in MeOH. The material obtained was purified by FCC using a gradient of 0-5% (2M NH₃ in MeOH) in DCM to afford the title compound (0.63 g, 43%) as a yellow solid; ¹H NMR: 1.53 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.59 (d, 1H); *m/z*: MH⁺ 300.

Method 15: 4-Amino-2,5-difluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)benzamide

2,5-Difluoro-N-(1-methyl-4-piperidyl)-4-nitro-benzamide (Method 14, 0.63 g), Pd-on-C (0.07 g) and MeOH (50 mL) were combined and stirred at 25°C under a hydrogen atmosphere at 3 bar pressure for 16h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (0.55 g, 97%) as a yellow solid; ¹H NMR: (CDCl₃) 1.58 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.47 (m, 2H), 7.71 (m, 1H); *m/z*: MH⁺ 270.

102

Method 16: 1-(3-Chloro-4-nitro-phenyl)-4-methyl-piperazine

A solution of 2-chloro-4-fluoronitrobenzene (4.3 g), 1-methylpiperazine (2.99 mL) and DIPEA (5.55 mL) in THF (100 mL) was heated at reflux for 16h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by FCC eluting with DCM initially then using 2.5-10% MeOH in DCM. The title compound was thus obtained as a yellow solid;
5 *m/z*: MH^+ 256.

Method 17: 2-Chloro-4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline

A mixture of 1-(3-chloro-4-nitro-phenyl)-4-methyl-piperazine (Method 16, 6.2 g), glacial acetic acid (200 mL) and iron powder (6.77 g) was stirred at r.t. for 1h then at 75°C for 1h.
10 The mixture was then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was mixed with water and filtered. The filtrate was then basified to pH 12 and filtered through diatomaceous earth, washing with DCM and MeOH. The filtrate was extracted with DCM and washed with brine. Purification by FCC eluting with DCM initially followed by 2-20% MeOH in
15 DCM afforded the title compound (4.4 g, 80%) as a brown oil; ^1H NMR: 2.20 (3H, s), 2.42 (4H, m), 2.94 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.72 (2H, m), 6.78 (2H, s); *m/z*: MH^+ 226.

Method 18: 1-(3-Ethoxy-4-nitro-phenyl)-4-methyl-1,4-diazepane

1-Methylhomopiperazine (2.82 mL) was added to a stirred solution of 2-ethoxy-4-fluoro-1-nitrobenzene (3.5 g) and DIPEA (6.54 mL) in DMA (17.5 mL). The mixture was heated at
20 100°C for 4h then diluted with water (75 mL) and extracted with DCM (3 × 150 mL). The combined organic portions were washed with brine (3 × 75 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (5.0 g, 95%) as a gum; ^1H NMR: 1.37 (3H, t), 1.94-1.87 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.57 (2H, t), 3.66-3.63 (2H, m), 4.18
25 (2H, q), 6.27 (1H, d), 6.42 (1H, dd), 7.87 (1H, d); *m/z*: MH^+ 280.

23

Method 19: 2-Ethoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)aniline

A suspension of 1-(3-ethoxy-4-nitrophenyl)-4-methyl-1,4-diazepane (Method 18, 5 g) and Pd-on-C (0.25 g) in EtOH (50 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 16h. The mixture was then filtered and the filtrate was purified by SCX eluting with 7M NH₃/MeOH to afford the title compound (3.76 g, 84 %) as a brown gum; ¹H NMR: 1.25 (3H, t), 1.79 (2H, quintet), 2.19 (3H, s), 2.41-2.37 (2H, m), 2.54-2.50 (2H, m), 3.34-3.16 (6H, m), 4.02-3.83 (2H, m), 6.02 (1H, d), 6.16 (1H, s), 6.44 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 250.

Method 20: 1-(3-Ethoxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amine

4-(Dimethylamino)piperidine (2.89 g) was added to a stirred solution of 2-ethoxy-4-fluoro-1-nitrobenzene (3.79 g) and DIPEA (7.1 mL) in DMA (17.5 mL). The mixture was then heated to 100°C for 4h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and purified by SCX, eluting with 7M NH₃/MeOH to afford the title compound (6.10 g, 102 %) as a yellow solid; ¹H NMR: 1.39 (5H, m), 1.82 (2H, d), 2.19 (6H, s), 2.36 (1H, m), 2.96 (2H, t), 4.00 (2H, d), 4.19 (2H, q), 6.50 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 7.86 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 294.

Method 21: 1-(4-Amino-3-ethoxyphenyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amine

1-(3-Ethoxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-amine (Method 20, 6 g) and Pd-on-C (0.25 g) in EtOH were stirred under a hydrogen atmosphere at 1 bar pressure at r.t. for 16h. The mixture was then filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (5.2 g, 97%) as a purple gum; ¹H NMR: 1.06 (2H, t), 1.32 (3H, t), 1.54-1.42 (2H, m), 1.80 (2H, d), 2.16-2.07 (1H, m), 2.19 (6H, s), 3.50-3.36 (2H, m), 3.97 (2H, q), 4.23-4.10 (2H, m), 6.30 (1H, d), 6.47 (1H, d), 6.52 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 264.

Method 22: 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-1-methyl-pyrrolidine

1-Methylpyrrolidin-3-ol (4.96 g) and tetra-*n*-butylammonium bromide (2.26 g) were added to a stirred mixture of 4-fluoro-2-methoxy-1-nitrobenzene (6.00 g) in toluene (25 mL) and KOH (5.90 g) in water (25 mL). The mixture was heated at 60°C for 18h and was then diluted with ice-water (250 mL), EtOAc (400 mL) and toluene (100 mL). The phases were separated. The organic portion was washed with water (200 mL), sat. brine and was then dried (MgSO₄). Concentration *in vacuo* and purification by FCC using 0-10% MeOH in DCM afforded the title compound (7.70 g, 87 %) as a yellow gum; ¹H NMR: 1.78 (1H, m),

2.26 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.91 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.62 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 7.95 (1H, d); m/z : MH^+ 253.

Method 23: 2-Methoxy-4-(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy-aniline

5 A suspension of 3-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)-1-methylpyrrolidine (Method 22, 7.6 g) and Pd-on-C (0.70 g) in EtOH (150 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 4h. The mixture was then filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (6.50 g, 97%) as a pale red liquid; ^1H NMR: 1.72 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.23 (2H, s),
10 4.71 (1H, m), 6.21 (1H, dd), 6.39 (1H, d), 6.52 (1H, d); m/z : MH^+ 223.

Method 24: 2-(3-Ethoxy-4-nitro-phenoxy)-N,N-dimethyl-ethanamine

N,N-Dimethylethanolamine (5.02 mL) was added a mixture of 2-ethoxy-4-fluoro-1-nitrobenzene (4.63 g) and tetra-*n*-butylammonium bromide (1.61 g) in toluene (20 mL) and
15 25% w/v aq. KOH (20 mL). The mixture was heated to 80°C for 16h and was then poured onto ice water (50 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic portions were washed with water (2 × 50 mL) and brine (2 × 50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using 5-10% (2M NH₃ /MeOH) in DCM afforded the title compound (3.50 g, 55%) as a yellow gum; ^1H
20 NMR: 1.35 (3H, t), 2.23 (6H, s), 2.65 (2H, t), 4.20 (4H, m), 6.66 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.92 (1H, d); m/z : MH^+ 255.

Method 25: 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-2-ethoxy-aniline

A suspension of 2-(3-ethoxy-4-nitrophenoxy)-*N,N*-dimethylethanolamine (Method 24, 3.5 g)
25 and Pd-on-C (0.25 g) in EtOH (35 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 16h. The mixture was then filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (3.0 g, 97%) as a purple solid; ^1H NMR: 1.33 (3H, t), 2.21 (6H, s), 2.57 (2H, t), 3.24-3.34 (br s, 2H), 3.91 (2H, t), 3.98 (2H, q), 6.29 (1H, d), 6.44 (1H, d), 6.54 (1H, d);
 m/z : MH^+ 225.

Method 26: 4-(3-Ethoxy-4-nitro-phenoxy)-1-methyl-piperidine

The title compound was prepared following a similar procedure to Method 24 by using *N*-methyl-4-piperidinol in place of *N,N*-dimethylethanolamine to give the title compound (4.72 g, 67 %) as a yellow gum; ¹H NMR: 1.35 (3H, t), 1.71-1.62 (2H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 2.20 (5H, m), 2.61 (2H, m), 4.20 (2H, q), 4.58 (1H, sep.), 6.68 (1H, dd), 6.76 (1H, d), 7.90 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 281.

Method 27: 2-Ethoxy-4-[(1-methyl-4-piperidyl)oxy]aniline

The title compound was prepared following a similar procedure to Method 25 by exchanging 2-(3-ethoxy-4-nitrophenoxy)-*N,N*-dimethylethanolamine (Method 24) for 4-(3-ethoxy-4-nitro-phenoxy)-1-methyl-piperidine (Method 26) to provide the title compound (3.94 g, 93 %) as a purple gum; ¹H NMR: 1.32 (3H, t), 1.62-1.52 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 2.20-2.06 (5H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 3.96 (2H, q), 4.12-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 6.33-6.28 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.53 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 251.

Method 28: 1-[(*E*)-2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)ethenyl]-4-methyl-piperazine

2-Methoxy-4-methyl-1-nitro-benzene (12 g) was dissolved in *N,N,N',N'*-tetramethyl-1-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]methanediamine (Bredereck's reagent, 30 mL) and the mixture was heated to 100°C for 18h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in *i*PrOH (30 mL). *N*-methylpiperazine (14.4 g) was added then the mixture was heated at 110°C for 6h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with DME (220 mL). The resulting solid was filtered, washed with diethyl ether and dried. The solid was recrystallised from DME, filtered and washed with cold DME and diethyl ether. The filtrate was concentrated to precipitate a second batch of product which was combined with the initial batch to afford the title compound (5.34 g, 27%) as a solid; ¹H NMR: (300 MHz) 2.21 (3H, s), 2.36 (4H, t), 3.22 (4H, t), 3.89 (3H, s), 5.37 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76 (1H, d).

Method 29: 1-[2-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)ethyl]-4-methyl-piperazine

Sodium triacetoxyborohydride (3.23g) was added to a stirred solution of 1-[(*E*)-2-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)ethenyl]-4-methyl-piperazine (Method 28, 2.77 g) in DME (50 mL) and glacial acetic acid (2.6 mL). After 3h the mixture was concentrated *in vacuo* and

aq. 2M Na₂CO₃ was added. The phases were separated and the aqueous portion was extracted with EtOAc. The combined organic portions were washed with water then brine and dried (MgSO₄). Purification by SCX-2 column, washing with water and MeOH then eluting with 7M NH₃/MeOH afforded the title compound (2.2g, 79%) as a solid; ¹H NMR: (300 MHz) 2.17 (3H, s), 2.35 (4H, s), 2.48 (4H, s), 2.55 (2H, t), 2.81 (2H, t), 3.91 (3H, s), 6.97 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.79 (1H, d); m/z: MH⁺ 280.

Method 30: 2-Methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]aniline

A suspension of 1-[2-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)ethyl]-4-methyl-piperazine (Method 29, 2.2 g) and Pd-on-C (0.3 g) in EtOAc (50 mL) and EtOH (50 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 4h. The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (1.7g, 87%) as a colourless oil; ¹H NMR: (300 MHz) 2.17 (3H, s), 2.24-2.63 (12H, m), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.52 (2H, m), 6.70 (1H, s); m/z: MH⁺ 250.

Method 31: Benzyl 4-[3-methoxy-4-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-aminolphenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate

Pd(PPh₃)₄ (0.66 g) was added to benzyl 4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate (*Tetrahedron Lett.* 2000, 41(19), 3705) (17.1 g) and 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-methoxyphenyl-boronic acid pinacol ester (in Example 1 of WO 00/017202, page 67) (10.2 g) in a mixture of DME (210 mL) and sat.aq. NaHCO₃ (210 mL). The mixture was heated to 80°C for 16h then cooled and diluted with water (200 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (1 × 250 mL, 1 × 350 mL). The combined organic portions were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using 20:80 to 30:70 EtOAc-*iso*hexane, afforded the title compound (11.81 g, 95%) as a pale yellow liquid; ¹H NMR: 1.47 (9H, s), 2.46-2.48 (2H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.13-6.17 (1H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.32-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d), 7.85 (1H, s); m/z: MH⁺ 439.

Method 32: *tert*-Butyl *N*-[2-methoxy-4-(4-piperidyl)phenyl]carbamate

A suspension of benzyl 4-[3-methoxy-4-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]-phenyl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylate (Method 31, 11.8 g) and Pd-on-C (0.1 g) in EtOH (150 mL) was heated at 100°C under a hydrogen atmosphere at 10 bar for 20h.

- 5 The mixture was filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (8.49 g, 100%) as a colourless liquid; ¹H NMR: 1.46 (9H, s), 1.61-1.65 (2H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.74-6.76 (1H, m), 6.85 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.78 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 307.

Method 33: *tert*-Butyl *N*-[2-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)phenyl]carbamate

- 10 Formaldehyde (37% wt. in water) (2.3 mL) then sodium triacetoxymethylborohydride (7.04 g) was added to a stirred solution of *tert*-butyl *N*-[2-methoxy-4-(4-piperidyl)-phenyl]carbamate (Method 32, 7.83 g) in DCM (200 mL). After 16h DCM (300 mL) was added and phases were separated. The organic portion was washed with sat. aq. NaHCO₃
- 15 (2 × 500 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using 2-4% (7*N* NH₃/MeOH) in DCM afforded the title compound (6.0 g, 73%) as a colourless liquid, which crystallised on standing to give a white solid; ¹H NMR: 1.46 (9H, s), 1.64-1.73 (4H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.40-2.43 (1H, m), 2.84-2.88 (2H, d), 3.81 (3H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.87 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.76 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 321.

20

Method 34: 2-Methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)aniline

- 4.0*M* HCl in dioxane (100 mL) was added to a solution of *tert*-butyl *N*-[2-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)phenyl]carbamate (Method 33, 5.99 g) in MeOH (100 mL) and the mixture was stirred for 20h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the resulting
- 25 residue was dissolved in MeOH and water and purified by SCX-2, washing with MeOH, then eluting with 7*N* NH₃/MeOH to afford the title compound (4.21 g, 70%) as a yellow solid; ¹H NMR: 1.71-1.80 (4H, m), 2.34-2.46 (6H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.51 (2H, br s), 6.53-6.58 (2H, m), 6.67 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 221.

30

108

Method 35: *tert*-Butyl 4-(2-chloro-5-nitropyrimidin-4-ylamino)piperidine-1-carboxylate

A solution of *tert*-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (5.01 g) in EtOAc (25 mL) was added dropwise to a stirred solution of 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine (4.85 g) and DIPEA (3.30 g) in EtOAc (75 mL) at 5°C, over a period of 30 mins. The resulting mixture was stirred at r.t. for 16h. The mixture was then washed sequentially with water, 1M citric acid, and then sat. NaHCO₃ solution. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (8.9 g, 99%) as a yellow solid; ¹H NMR: 1.41 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.77-3.00 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.33 (1H, m), 8.67 (1H, d), 9.03 (1H, s); *m/z*: 356 and 358 (1 × Cl).

Method 36: *tert*-Butyl 4-[(5-amino-2-chloropyrimidin-4-yl)amino]piperidine-1-carboxylate

A solution of *tert*-butyl 4-(2-chloro-5-nitropyrimidin-4-ylamino)piperidine-1-carboxylate (Method 35, 5.7 g) in EtOAc (100 mL) was added dropwise to a mixture of tin(II) chloride dihydrate (14.38 g) in EtOAc (20 mL), while maintaining the temperature at 60°C. The mixture was stirred at 60°C for 1h. The mixture was then cooled using ice and then basified by dropwise addition of conc. aq. ammonia. The precipitate that formed was filtered and washed with EtOAc. The filtrate was then washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (1.30 g, 25 %) as a gum; ¹H NMR: 1.34 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.60 (1H, d), 7.40 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 328 and 330 (1 × Cl).

Method 37: 2-Chloro-*N'*-piperidin-4-ylpyrimidine-4,5-diamine

A solution of phenyl chloroformate (0.75 mL) in EtOAc (5 mL) was added dropwise to a cooled (ice bath) mixture of *tert*-butyl 4-[(5-amino-2-chloropyrimidin-4-yl)amino]piperidine-1-carboxylate (Method 36, 1.30 g) in EtOAc (20 mL) and NaHCO₃ (1.0 g) in water (10 mL). The reaction mixture was warmed to r.t. over 1h., then the temperature was increased to 70°C for a further 2h. After cooling, the mixture was cooled, diluted with EtOAc (100 mL), and washed with water, and then with saturated brine. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated to provide crude material that was purified by FCC, eluting with 0 to 50% EtOAc in DCM to provide the title compound as a purple

CO9

solid; (0.80 g, 57 %); ^1H NMR: 1.43 (9H, m), 1.74 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.87 (2H, m), 4.08 (2H, m), 4.38 (1H, m), 8.13 (1H, s); m/z : 352 and 354 (1 $\times$ Cl).

Method 38: 2-Chloro-7-methyl-9-piperidin-4-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one 4-methylbenzenesulfonate

Iodomethane (0.16 mL) was added in one portion to a cooled solution (ice bath) of 2-chloro-*N*⁴-piperidin-4-ylpyrimidine-4,5-diamine (Method 37, 0.8 g) in DMA (5 mL) under an inert atmosphere. NaH (0.1 g) was added portionwise then the mixture was stirred at 5-10°C for 3h. The mixture was then quenched cautiously with ice, and then water (25 mL). *Iso*-hexane (25 mL) was added. A precipitate was produced. The precipitate was collected by filtration, and was then washed with water then *iso*-hexane, and then dried *in vacuo* to provide a beige solid. The solid was stirred with *p*-toluenesulfonic acid hydrate (0.38 g) in THF (0.5 mL) at r.t. for 3 days. The mixture was diluted with diethyl ether (5 mL) and then filtered. The solid was washed with diethyl ether and dried *in vacuo* to afford the title compound; (0.330 g, 75 %); as a beige solid; ^1H NMR: 1.97 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.60 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.35-8.77 (2H, m); m/z : MH^+ 268, 270 (1 $\times$ Cl).

Method 39: 2-Chloro-*N*-isopropyl-5-nitropyrimidin-4-amine

Using a similar procedure to Method 1 (isopropylamine was used in place of cyclopentylamine) the title compound was prepared; (22.57g, 98%); as a light brown solid; m/z : (M-H)⁻ = 215; HPLC R_t = 2.12 min.

Method 40: 2-Chloro-*N*⁴-isopropylpyrimidine-4,5-diamine

Using a similar procedure to Method 2 (2-chloro-*N*-isopropyl-5-nitropyrimidin-4-amine (Method 39) was used in place of 2-chloro-*N*-cyclopentyl-5-nitro-pyrimidin-4-amine) the title compound was prepared; (16.1 g, 89 %); as a purple gum. ^1H NMR: (CDCl_3) 1.26 (6H, d), 2.04-2.97 (2H, m), 4.29-4.37 (1H, m), 4.91 (1H, s), 7.59 (1H, s); m/z : MH^+ 185, 189 (1 $\times$ Cl).

110

Method 41: 2-Chloro-9-isopropyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

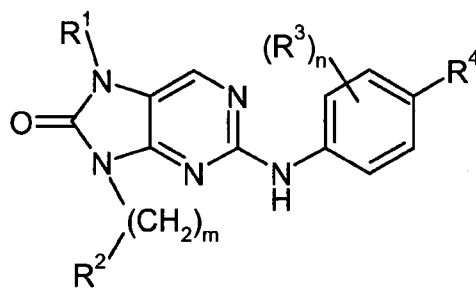
2-Chloro-*N*⁴-isopropylpyrimidine-4,5-diamine (Method 40, 16.05 g) was stirred in EtOAc (250 mL) with NaHCO₃ (21.67 g) and water (100 mL) in an ice/salt bath. Phenyl chloroformate (16.18 mL) was added dropwise over 10 mins, then the mixture was
5 warmed to r.t. and stirred overnight. The mixture was then heated at 70°C for 1.5h. After cooling, EtOAc (200 mL) was added. The organic layer was separated, washed with 1M HCl (100 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The solid obtained was triturated with DCM (200 mL), filtered and washed with DCM to afford the title compound; (9.13 g, 50%); as a pale brown solid. The filtrate was purified by FCC, eluting with (0-50%
10 EtOAc) in DCM to provide more of the title compound; (1.70 g, 9%); as a solid; ¹H NMR: 1.48 (6H, d), 4.50-4.63 (1H, m), 8.12 (1H, s), 11.55 (1H, s); m/z: MH⁺ 213, 215 (1 × Cl).

Method 42: 2-Chloro-9-isopropyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

Using a similar procedure to Method 4 (2-Chloro-9-isopropyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one
15 (Method 41) was used in place of 2-chloro-9-cyclopentyl-7H-purin-8-one) the title compound was prepared; (8.5 g, 87 %); as a solid; ¹H NMR: 1.48 (6H, d), 3.36 (3H, s), 4.55-4.68 (1H, m), 8.34 (1H, s); m/z: MH⁺ 227, 229 (1 × Cl).

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is selected from C_{1-4} alkyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl and cyclobutyl; wherein said cyclopropyl may be optionally substituted by methyl; and wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

m is 0 or 1;

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxepanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl and azepanyl; wherein R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ; and wherein if R^2 contains a ring -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^7 ;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, methoxy, ethoxy, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, trifluoromethyl, ethenyl, ethynyl, cyclopropyl, methylthio, ethylthio, *N*-methylamino, *N,N*-dimethylamino, amino and methylsulfonyloxy;

n is an integer selected from 0 to 3; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is -L- R^8 or R^9 ;

L is selected from ethynylene, ethenylene, cyclopropyl and -X- C_{1-2} alkylene-; wherein X is a direct bond, -O-, -S-, -NH-, -OS(O)₂-, -N(CH₃)- or -N(CH₂ R^{10})-; and wherein L may be optionally substituted on carbon by one or more fluoro;

R^5 is cyano or fluoro;

R^6 is selected from C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, *N*-(C_{1-3} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂amino, hydroxy, amino, fluoro and cyano;

R⁷ is selected from C₁₋₃alkyl, cyclopropyl, C₁₋₃alkanoyl and C₁₋₃alkylsulfonyl;

R⁸ and **R¹⁰** are each independently selected from chloro, bromo, iodo, cyano, nitro, mercapto, sulfo, hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, C₂₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(**R¹¹**)amino, *N*-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(**R¹²**)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(**R¹³**)amino, (*N,N*-(**R¹⁴**)(**R¹⁵**)sulfamoyl)-*N*-(**R¹⁶**)amino, 3,3-(**R¹⁷**)(**R¹⁸**)-1-(**R¹⁹**)ureido, carbocyclyl-**R²⁰**-, heterocyclyl-**R²¹**- and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a-
 10 wherein *a* is 0 to 2; wherein **R⁸** and **R¹⁰** may be optionally substituted on carbon by one or more **R²²**; and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by **R²³**;

R⁹ is selected from carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, C₃₋₆alkyl, C₃₋₆alkenyl, C₃₋₆alkynyl, C₃₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₃₋₆alkylsulfanyl, C₂₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₂₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₂₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(**R²⁴**)amino, *N*-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(**R²⁵**)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(**R²⁶**)amino, (*N,N*-(**R²⁷**)(**R²⁸**)sulfamoyl)-*N*-(**R²⁹**)amino, 3,3-(**R³⁰**)(**R³¹**)-1-(**R³²**)ureido, C₄₋₁₂carbocyclyl-**R³³**- and heterocyclyl-**R³⁴**-; wherein **R⁹** may be optionally substituted on carbon by one or more **R³⁵**, and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by **R³⁶**;

R²² and **R³⁵** are independently selected from halo, cyano, nitro, mercapto, sulfo, hydroxy, carboxy, amino, carbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfonyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyloxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkanoyl)-*N*-(**R³⁷**)amino, *N*-(C₁₋₆alkoxycarbonyl)-*N*-(**R³⁸**)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, *N*-[(C₁₋₆alkyl)sulfonyl]-*N*-(**R³⁹**)amino, (*N,N*-(**R⁴⁰**)(**R⁴¹**)sulfamoyl)-*N*-(**R⁴²**)amino,

3,3-(R⁴³)(R⁴⁴)-1-(R⁴⁵)ureido, carbocyclyl-R⁴⁶-, heterocyclyl-R⁴⁷-, and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a- wherein a is 0 to 2; wherein R²² and R³⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁴⁸; and wherein if said heterocyclyl has an -NH- moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R⁴⁹;

5 R²³ and R³⁶ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, sulfamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulfamoyl, carbocyclyl-R⁵⁰-, heterocyclyl-R⁵¹-, and (C₁₋₆alkyl)-S(O)_a- wherein a is 1 or 2; wherein R²³ and R³⁶ may be independently optionally substituted on carbon by one or more R⁵²; and
10 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by R⁵³;

 R²⁰ and R²¹ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁵⁴)-, -C(O)-, -N(R⁵⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵⁶)-, -SO₂N(R⁵⁷)-, -N(R⁵⁸)-C(O)-N(R⁵⁹)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁰)S(O)₂N(R⁶¹)-, -N(R⁶²)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

15 R³³ and R³⁴ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁶³)-, -C(O)-, -N(R⁶⁴)C(O)-, -C(O)N(R⁶⁵)-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁷)-C(O)-N(R⁶⁸)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁹)S(O)₂N(R⁷⁰)-, -N(R⁷¹)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

 R⁴⁶ and R⁴⁷ are each independently selected from a direct bond, -O-, -N(R⁷²)-, -C(O)-, -N(R⁷³)C(O)-, -C(O)N(R⁷⁴)-, -SO₂N(R⁷⁵)-, -N(R⁷⁶)-C(O)-N(R⁷⁷)-, -OS(O)₂-,
20 -S(O)₂O-, -N(R⁷⁸)S(O)₂N(R⁷⁹)-, -N(R⁸⁰)SO₂- and -S(O)_a- wherein a is 0 to 2;

 R⁵⁰ and R⁵¹ are each independently selected from a direct bond, -C(O)-, -N(R⁸¹)C(O)-, -N(R⁸²)SO₂-, -O-C(O)- and -S(O)_a- wherein a is 1 or 2;

 R⁴⁸ and R⁵² are each independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, sulfo, carbamoyl, mercapto,
25 sulfamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, methoxy, ethoxy, formyl, acetyl, acetoxo, *N*-methylamino, *N*-ethylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-formylamino, *N*-acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoyl, methylsulfanyl, ethylsulfanyl, methylsulfinyl, ethylsulfinyl,
30 methylsulfonyl, methylsufonyloxy, ethylsulfonyl, ethylsufonyloxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulfamoyl, *N*-ethylsulfamoyl, *N,N*-dimethylsulfamoyl, *N,N*-diethylsulfamoyl and *N*-ethyl-*N*-methylsulfamoyl;

R^{49} and R^{53} are each independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulfonyl;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} and R^{62} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ;

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} , R^{70} and R^{71} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} ;

R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} , R^{78} , R^{79} and R^{80} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{48} ;

R^{81} and R^{82} are each independently hydrogen or a group selected from C_{1-3} alkyl and cyclopropyl wherein said group may be optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the compound of formula (I) is other than:

2-{{4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-7-methyl-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one or

7-methyl-2-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-9-pentan-3-yl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein m is 0.

3. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in either of claims 1 or 2, wherein:

R^1 is C_{1-4} alkyl, wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ; and

R^5 is cyano.

4. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-3, wherein:

R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidinyl.

5. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-4, wherein:

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl.

6. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-5, wherein:

R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

R^8 is N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbocyclyl- R^{33} - and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

R^{35} are independently selected from N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and heterocyclyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ and $-SO_2-$;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl.

7. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein:

m is 0;

R^1 is C_{1-4} alkyl, wherein R^1 may be optionally substituted by one or more R^5 ;

5 R^5 is cyano;

R^2 is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or piperidinyl;

R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

n is an integer selected from 0 to 3; wherein the values of R^3 may be the same or different;

10 R^4 is $-L-R^8$ or R^9 ;

L is $-X-C_{1-2}$ alkylene- wherein X is a direct bond or $-O-$;

R^8 is N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, carbocyclyl or heterocyclyl and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{23} ;

15 R^9 is selected from carboxy, sulfamoyl, C_{3-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, N -[(C_{1-6} alkyl)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbocyclyl- R^{33} - and heterocyclyl- R^{34} -, wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} , and wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{36} ;

20 R^{35} are independently selected from N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino and heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl has an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{49} ;

R^{23} and R^{36} are independently selected from C_{1-6} alkyl and heterocyclyl wherein R^{23} and R^{36} may be independently optionally substituted on carbon by one or more R^{52} ; and wherein if said heterocyclyl contains an $-NH-$ moiety, that nitrogen may be optionally substituted by R^{53} ;

25 R^{33} and R^{34} are each independently selected from a direct bond, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ and $-SO_2-$;

R^{52} is methoxy; and

R^{49} and R^{53} are each independently C_{1-6} alkyl.

30

8. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;

R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

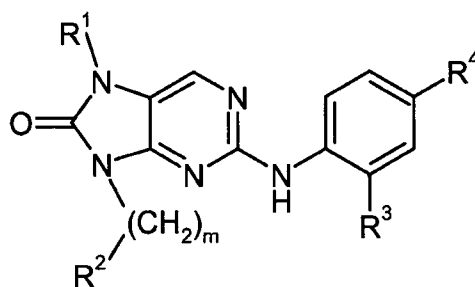
R^3 is independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy and methyl;

5 n is an integer selected from 0 to 2; wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is selected from: *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-methylpiperidin-4-yloxy, morpholin-4-yl, mesylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, methylcarbamoyl, 10 1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl, [(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amino]carbonyl, *N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 2-hydroxyethyl, 1-methylpiperidin-4-ylamino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, benzyl (1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 15 1-methylpiperidin-4-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, carboxy, (4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl, 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonyl, 3-(imidazol-1-yl)propylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-carbamoyl, dimethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, benzoyl, isopropoxy, phenoxy, 3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-ylcarbonyl, 20 4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, (4-dimethylaminocyclohexyl)carbamoyl, [1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, oxazol-5-yl, *N*-[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]carbamoyl, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]carbamoyl, *N*-[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl, *N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]carbamoyl, 25 *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl and pyrazol-1-yl.

9. The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 wherein:

the compound of formula (I) is a compound of formula (IA):



(IA)

wherein:

R^3 is methoxy or ethoxy; and

the values of R^1 , R^2 , m , and R^4 are as defined in claim 1.

10. The compound of formula (I) of formula (IA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 9, wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl and cyanomethyl;

R^2 is isopropyl, cyclopentyl or piperidin-4-yl;

m is 0;

R^4 is selected from: *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, sulfamoyl, mesyl,

4-methylpiperazin-1-yl, 1-methylpiperidin-4-yloxy, morpholin-4-yl, mesylamino,

pyrrolidin-1-ylcarbonyl, *N*-(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl, methylcarbamoyl,

1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl, (4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl,

[(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)amino]carbonyl,

N-(1-ethylpiperidin-4-yl)carbamoyl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 2-hydroxyethyl,

1-methylpiperidin-4-ylamino, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, benzyl

(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl,

1-methylpiperidin-4-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, carboxy, (4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl,

4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonyl, 3-(imidazol-1-yl)propylcarbamoyl,

N-methyl-*N*-[(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl]-carbamoyl, dimethylcarbamoyl,

N-methyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, benzoyl, isopropoxy, phenoxy,

3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-ylcarbonyl,

4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, (4-dimethylaminocyclohexyl)carbamoyl,

[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, oxazol-5-yl,

N-[1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]carbamoyl, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]carbamoyl,

119

N-[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl, *N*-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]carbamoyl, *N*-[4-(pyrrolidin-1-yl)butyl]carbamoyl, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl and pyrazol-1-yl.

5 11. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-10, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

12. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as
10 claimed in any of claims 1-10, for use as a medicament.

13. Use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-10, in the manufacture of a medicament for the production of a TTK inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

15

14. Use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of claims 1-10, in the manufacture of a medicament for the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

20

no

- 1 -

**2-ANILINOPURIN-8-ONAS COMO INHIBIDORES DE TTK/MPS1 PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS**

La presente invención se refiere a compuestos químicos o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de estos, que poseen actividad inhibitoria frente a la cinasa
del punto de control del huso: tirosina treonina cinasa (TTK)/huso monopolar 1 (Mps1). La
TTK es el homólogo humano de la *S.cerevisiae* cinasa Mps1. Los compuestos químicos de
la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos son por lo tanto
útiles debido a su efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente como el ser
10 humano. La invención también se refiere a procesos para la elaboración de dichos
compuestos químicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la
elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones mediadas por
TTK/Mps1, para usar solo o combinado con otros agentes antiproliferativos.

Entre los agentes terapéuticos empleados para tratar el cáncer se encuentran los
15 taxanos y alcaloides de la vinca que actúan sobre microtubulos estabilizando o
desestabilizando la dinámica microtubular. Estos perturban la función normal del huso
mitótico, lo cual impide un enlace cromosómico correcto e induce la interrupción de la
mitosis. Esta interrupción la lleva a cabo el punto de control del ensamblaje del huso y
previene la separación de cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. Una
20 interrupción prolongada de la mitosis provoca la salida de mitosis de una célula sin
citocinesis o la catástrofe mitótica que produce la muerte celular.

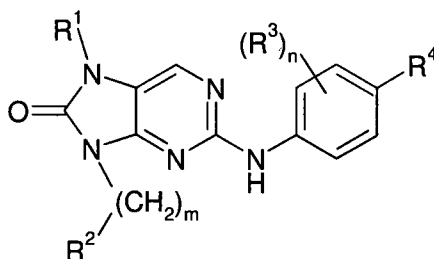
Aunque se empleen agentes mitóticos comúnmente en el tratamiento de tumores
sólidos, los efectos secundarios asociados con estos agentes y la resistencia de muchos tipos
de tumores a las terapias actuales hacen que se requiera el desarrollo de composiciones
25 farmacéuticas nuevas en el tratamiento del cáncer.

Las funciones que los genes implicados en el punto de control del ensamblaje del
huso desempeñan en el desarrollo normal y sus funciones potenciales en enfermedades tales
como el cáncer han sido ampliamente estudiadas (Weaver BA and Cleveland DW, *Cancer*
cell, 2005, **8**, 7-12; Musacchio A and Salmon ED *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007, **8**,
30 379-393). Muchos de los componentes se fosforilan durante la mitosis y varios de ellos
son cinasas, entre las que se encuentra la cinasa TTK de especificidad dual. La expresión
de TTK se asocia con células sumamente proliferantes y tejidos con sobreexpresión

detectados en varias líneas celulares cancerosas y tipos de tumores, y la silenciación de TTK en varias especies impide que las células sean interrumpidas en la mitosis en respuesta a venenos del huso lo cual indica su función esencial en la señalización del punto de control del ensamblaje del huso (Abrieu A *et al*, *Cell*, 2001, **106**, 83-93; Stucke, VM *et al* *EMBO J.*, 2002, **21**, 1723-1732).

Estos descubrimientos sugieren que los inhibidores farmacológicos de TTK y otros componentes del punto de control del ensamblaje del huso deben poseer un valor terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas incluidos tumores sólidos tal como carcinomas y sarcomas, y leucemias y tumores malignos linfoides. Además, los inhibidores de TTK deben ser útiles en el tratamiento de otros trastornos asociados con la proliferación celular no controlada.

Por lo tanto, en el primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

R¹ se selecciona entre C₁₋₄alquilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilo; donde dicho ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido por metilo; y donde **R¹** puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **R⁵**;

m es 0 ó 1;

R² se selecciona entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo; donde **R²** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R⁶**; y donde si **R²** contiene un resto -NH- en el anillo, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R⁷**;

- 3 -

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, etenilo, etinilo, ciclopropilo, metiltio, etiltio, *N*-metilamino, *N,N*-dimetilamino, amino y metilsulfonilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 3; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L se selecciona entre etinileno, etenileno, ciclopropilo y $-X-C_{1-2}$ alquileo-; donde X es un enlace directo, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-OS(O)_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-N(CH_2R^{10})-$; y donde L puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más fluoro;

R^5 es ciano o fluoro;

R^6 se selecciona entre C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, *N*-(C_{1-3} alquil)amino, *N,N*-(C_{1-3} alquil)₂amino, hidroxilo, amino, fluoro y ciano;

R^7 se selecciona entre C_{1-3} alquilo, ciclopropilo, C_{1-3} alcanofilo y C_{1-3} alquilsulfonilo;

R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxi, amino, carbamofilo, sulfamofilo, C_{2-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, *N*-(C_{1-6} alquil)sulfamilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcanofilo, C_{1-6} alkanoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)amino, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, *N*-(C_{1-6} alcanoil)-*N*-(R^{11})amino, *N*-(C_{1-6} alcoxycarbonil)-*N*-(R^{12})amino, *N*-(C_{1-6} alkil)carbamoil, *N,N*-(C_{1-6} alkil)₂carbamoil, *N*-(C_{1-6} alquil)sulfamilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamilo, *N*-[(C_{1-6} alquil)sulfonil]-*N*-(R^{13})amino, (*N,N*-(R^{14})(R^{15})sulfamilo)-*N*-(R^{16})amino, 3,3-(R^{17})(R^{18})-1-(R^{19})ureido, carbociclil- R^{20} -, heterociclil- R^{21} - y (C_{1-6} alquil)- $S(O)_a$ - donde a es 0-2, donde R^8 y R^{10} pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R^{22} ; y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, carbamofilo, sulfamofilo, C_{3-6} alquilo, C_{3-6} alquenoilo, C_{3-6} alquinoilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{3-6} alquilsulfanilo, C_{2-6} alquilsulfonilo, *N*-(C_{1-6} alquil)sulfamilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcanofilo, C_{1-6} alkanoilo, *N*-(C_{2-6} alquil)amino, *N,N*-(C_{2-6} alquil)₂amino, *N*-(C_{1-6} alcanoil)-*N*-(R^{24})amino, *N*-(C_{1-6} alcoxycarbonil)-*N*-(R^{25})amino, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamofilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamofilo, *N*-(C_{1-6} alquil)sulfamilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamilo,

123

- 4 -

N-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(R²⁶)amino, (*N,N*-(R²⁷)(R²⁸)sulfamoil)-*N*-(R²⁹)amino, 3,3-(R³⁰)(R³¹)-1-(R³²)ureido, C₄₋₁₂carbociclil-R³³- y heterociclil-R³⁴-; donde R⁹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R³⁵, y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R³⁶;

5 **R²²** y **R³⁵** se seleccionan independientemente entre halo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(R³⁷)amino, 10 *N*-(C₁₋₆alcoxycarbonil)-*N*-(R³⁸)amino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(R³⁹)amino, (*N,N*-(R⁴⁰)(R⁴¹)sulfamoil)-*N*-(R⁴²)amino, 3,3-(R⁴³)(R⁴⁴)-1-(R⁴⁵)ureido, carbociclil-R⁴⁶-, heterociclil-R⁴⁷- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 0-2; donde R²² y R³⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o 15 más R⁴⁸; y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁴⁹;

R²³ y **R³⁶** se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, 20 *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, carbociclil-R⁵⁰-, heterociclil-R⁵¹- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 1 ó 2; donde R²³ y R³⁶ puede estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R⁵²; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁵³;

R²⁰ y **R²¹** se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, 25 -N(R⁵⁴)-, -C(O)-, -N(R⁵⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵⁶)-, -SO₂N(R⁵⁷)-, -N(R⁵⁸)-C(O)-N(R⁵⁹)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁰)S(O)₂N(R⁶¹)-, -N(R⁶²)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

R³³ y **R³⁴** se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁶³)-, -C(O)-, -N(R⁶⁴)C(O)-, -C(O)N(R⁶⁵)-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁷)-C(O)-N(R⁶⁸)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁹)S(O)₂N(R⁷⁰)-, -N(R⁷¹)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

30 **R⁴⁶** y **R⁴⁷** se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁷²)-, -C(O)-, -N(R⁷³)C(O)-, -C(O)N(R⁷⁴)-, -SO₂N(R⁷⁵)-, -N(R⁷⁶)-C(O)-N(R⁷⁷)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁷⁸)S(O)₂N(R⁷⁹)-, -N(R⁸⁰)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

- 5 -

R^{50} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, $-C(O)-$, $-N(R^{81})C(O)-$, $-N(R^{82})SO_2-$, $-O-C(O)-$ y $-S(O)_a-$ donde a es 1 ó 2;

R^{48} y R^{52} se seleccionan cada uno independientemente entre fluoro, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, sulfo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, metoxi, etoxi, formilo, acetilo, acetoxi, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-formilamino, *N*-acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-metilcarbamoilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsufonilo, etilsulfonilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo y *N*-etil-*N*-metilsulfamoilo;

R^{49} y R^{53} se seleccionan cada uno independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} y R^{62} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{22} ;

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} , R^{70} y R^{71} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} ;

R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} , R^{78} , R^{79} y R^{80} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{48} ;

R^{81} y R^{82} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{52} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el compuesto de fórmula (I) no es:

MS

- 6 -

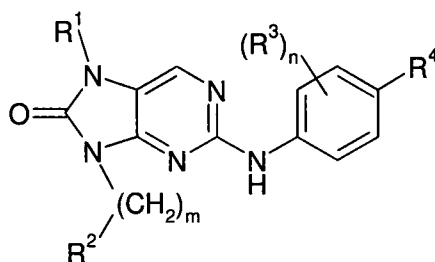
2-{{[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-metil-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona ni

7-metil-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula

(I):



(I)

10 donde:

R¹ se selecciona entre C₁₋₄alquilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilo; donde dicho ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido por metilo; y donde **R¹** puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **R⁵**;

m es 0 ó 1;

15 **R²** es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₃₋₆cicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo; donde **R²** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R⁶**; y donde si **R²** contiene un resto -NH- en el anillo, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R⁷**;

20 **R³** se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, etenilo, etinilo, ciclopropilo, metiltio, etiltio, *N*-metilamino, *N,N*-dimetilamino, amino y metilsulfonilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 3; donde los valores de **R³** pueden ser los mismos o diferentes;

25 **R⁴** es -L-R⁸ o R⁹;

- 7 -

L se selecciona entre etileno, etenileno, ciclopropilo y -X-C₁₋₂alquileo-; donde X es un enlace directo, -O-, -S-, -NH-, -OS(O)₂-, -N(CH₃)- o -N(CH₂R¹⁰)-; y donde L puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más flúoro;

R⁵ es ciano o flúoro;

5 R⁶ se selecciona entre C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, hidroxilo, amino, flúoro y ciano;

R⁷ se selecciona entre C₁₋₃alquilo, ciclopropilo, C₁₋₃alcanilo y C₁₋₃alquilsulfonilo;

R⁸ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamilo, sulfamilo, C₂₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanilo, C₁₋₆alcanilo, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, N-(C₁₋₆alcanilo)-N-(R¹¹)amino, N-(C₁₋₆alcoxycarbonilo)-N-(R¹²)amino, N-(C₁₋₆alquil)carbamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamilo, N-[(C₁₋₆alquil)sulfonilo]-N-(R¹³)amino, (N,N-(R¹⁴)(R¹⁵)sulfamilo)-N-(R¹⁶)amino, 3,3-(R¹⁷)(R¹⁸)-1-(R¹⁹)ureido, carbociclico-R²⁰-, heterociclico-R²¹- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 0-2, donde R⁸ y R¹⁰ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R²²; y donde si dicho heterociclico posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R²³;

20 R⁹ se selecciona entre carboxilo, carbamilo, sulfamilo, C₃₋₆alquilo, C₃₋₆alqueno, C₃₋₆alquino, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₃₋₆alquilsulfonilo, C₂₋₆alquilsulfonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanilo, C₁₋₆alcanilo, N-(C₂₋₆alquil)amino, N,N-(C₂₋₆alquil)₂amino, N-(C₁₋₆alcanilo)-N-(R²⁴)amino, N-(C₁₋₆alcoxycarbonilo)-N-(R²⁵)amino, N-(C₁₋₆alquil)carbamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamilo, N-[(C₁₋₆alquil)sulfonilo]-N-(R²⁶)amino, (N,N-(R²⁷)(R²⁸)sulfamilo)-N-(R²⁹)amino, 3,3-(R³⁰)(R³¹)-1-(R³²)ureido, C₄₋₁₂carbociclico-R³³- y heterociclico-R³⁴-; donde R⁹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R³⁵, y donde si dicho heterociclico posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R³⁶;

30 R²² y R³⁵ se seleccionan independientemente entre halo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamilo, sulfamilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno,

- C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(R³⁷)amino, *N*-(C₁₋₆alcoxycarbonil)-*N*-(R³⁸)amino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo,
- 5 *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(R⁴⁹)amino, (*N,N*-(R⁴⁰)(R⁴¹)sulfamoil)-*N*-(R⁴²)amino, 3,3-(R⁴³)(R⁴⁴)-1-(R⁴⁵)ureido, carbocicilil-R⁴⁶-, heterocicilil-R⁴⁷- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde *a* es 0-2; donde R²² y R³⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R⁴⁸; y donde si dicho heterocicilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar
- 10 opcionalmente sustituido por R⁴⁹;
- R²³ y R³⁶ se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, carbocicilil-R⁵⁰-, heterocicilil-R⁵¹- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde *a*
- 15 es 1 ó 2; donde R²³ y R³⁶ pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R⁵²; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁵³;
- R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁵⁴)-, -C(O)-, -N(R⁵⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵⁶)-, -SO₂N(R⁵⁷)-, -N(R⁵⁸)-C(O)-N(R⁵⁹)-,
- 20 -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁰)S(O)₂N(R⁶¹)-, -N(R⁶²)SO₂- y -S(O)_a- donde *a* es 0-2;
- R³³ y R³⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁶³)-, -C(O)-, -N(R⁶⁴)C(O)-, -C(O)N(R⁶⁵)-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁷)-C(O)-N(R⁶⁸)-,
- OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁹)S(O)₂N(R⁷⁰)-, -N(R⁷¹)SO₂- y -S(O)_a- donde *a* es 0-2;
- R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-,
- 25 -N(R⁷²)-, -C(O)-, -N(R⁷³)C(O)-, -C(O)N(R⁷⁴)-, -SO₂N(R⁷⁵)-, -N(R⁷⁶)-C(O)-N(R⁷⁷)-,
- OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁷⁸)S(O)₂N(R⁷⁹)-, -N(R⁸⁰)SO₂- y -S(O)_a- donde *a* es 0-2;
- R⁵⁰ y R⁵¹ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo,
- C(O)-, -N(R⁸¹)C(O)-, -N(R⁸²)SO₂-, -O-C(O)- y -S(O)_a- donde *a* es 1 ó 2;
- R⁴⁸ y R⁵² se seleccionan cada uno independientemente entre fluoro, cloro, ciano,
- 30 nitro, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, sulfo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, metoxi, etoxi, formilo, acetilo, acetoxi, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino,

- N*-formilamino, *N*-acetilamino, *N*-metilcarbamoílo, *N*-etilcarbamoílo, *N,N*-dimetilcarbamoílo, *N,N*-dietilcarbamoílo, *N*-etil-*N*-metilcarbamoílo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsufoniloxi, etilsulfonilo, etilsulfoniloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoílo, *N*-etilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo, *N,N*-dietilsulfamoílo y *N*-etil-*N*-metilsulfamoílo;
- R⁴⁹** y **R⁵³** se seleccionan cada uno independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cycloalquilo, C₁₋₆alcanoílo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, carbamoílo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoílo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo;
- R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹** y **R⁶²** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C₁₋₃alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R²²**;
- R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰** y **R⁷¹** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C₁₋₃alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R³⁵**;
- R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹** y **R⁸⁰** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C₁₋₃alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R⁴⁸**;
- R⁸¹** y **R⁸²** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C₁₋₃alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R⁵²**;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- Un "heterociclilo" es un sistema de anillos mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado que contiene 4-12 átomos en el anillo de los cuales de 1 a 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- del anillo puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)-, un azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los *S*-óxidos y un nitrógeno del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los *N*-óxidos.

- 10 -

En un aspecto de la invención, un “heterociclilo” es un sistema de anillos mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado que contiene 5-9 átomos en el anillo de los cuales 1 ó 2 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- del anillo puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)-, un azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los *S*-óxidos y un nitrógeno del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los *N*-óxidos.

Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados y sistemas de anillos puenteados. Un ejemplo de un sistema de anillos bicíclico puentado es un sistema de anillos bicíclico 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo.

En otro aspecto de la invención un “heterociclilo” es un sistema de anillos mono o bicíclico saturado que contiene 5-9 átomos en el anillo de los cuales 1 ó 2 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno y un azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los *S*-óxidos.

Los ejemplos de heterociclilo incluyen morfolinilo, piperidinilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furanilo, 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-3-ilo, 1*H*-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, tienilo, furilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, pirrolinilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona y 4-tiazolidona.

Otros ejemplos de heterociclilo son 1-piperazinilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 1-piperidinilo.

En una realización se selecciona un heterociclilo entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxido-1,4-tiazinanilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, imidazolilo, 1,3-oxazolilo y pirazolilo.

Un “carbociclilo” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado que contiene 3-12 átomos en el anillo; donde un grupo -CH₂- puede ser opcionalmente reemplazado por un -C(O)-.

Los ejemplos de “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo y 1-oxoindanilo.

Un “C₄₋₁₂carbociclilo” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado que contiene 4-12 átomos en el anillo; donde un grupo -CH₂- puede ser opcionalmente reemplazado por un -C(O)-.

En una realización un carbociclilo es fenilo.

Cuando un grupo puede estar opcionalmente sustituido por “uno o más” R^x, se debe sobreentender que la selección se debe realizar entre todos los sustituyentes enumerados para R^x y que cuando se eligen uno o más sustituyentes estos pueden ser los mismos o diferentes.

El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

En esta especificación, el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada.

Las referencias a grupos alquilo individuales tales como “propilo” son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como ‘isopropilo’ son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Este convenio se aplica a todos los demás radicales descritos en esta especificación tales como radicales alquenilo, radicales alquinilo, radicales alcoxi y radicales alcanoflo.

Por ejemplo, “C₁₋₆alquilo” incluye C₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo.

Los ejemplos de “C₁₋₃alquilo” son metilo, etilo, propilo e isopropilo.

En esta especificación, “C₂₋₆alquenilo” incluye C₂₋₃alquenilo, butenilo, isobutenilo, 1,5-hexadien-3-ilo. Los ejemplos de “C₂₋₃alquenilo” son etenilo, prop-2-en-1-ilo y prop-1-en-2-ilo.

Los ejemplos del término “C₂₋₆alquinilo” incluyen C₂₋₃alquinilo, butinilo, propinilo y etinilo.

131

- 12 -

Los ejemplos del término "C₁₋₆alcoxi" incluyen C₁₋₃alcoxi, *t*-butiloxi, isopropoxi, butoxi, etoxi y metoxi.

Los ejemplos del término "(C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 0-2" incluyen "(C₁₋₆alquil)-S-", "(C₁₋₃alquil)-S(O)_a- donde a es 0-2", "(C₁₋₃alquil)-S(O)₂-",
5 isopropilsulfanilo, propilsulfonilo, mesilo y etilsulfanilo, butanosulfinilo y isopentilsulfinilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alcoxycarbonilo" incluyen C₁₋₃alcoxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo e isopentoxycarbonilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alquilsulfonilo" incluyen C₁₋₃alquilsulfonilo, mesilo,
10 etilsulfonilo, isopropilsulfonilo e isobutilsulfonilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alquilsulfinilo" incluyen C₁₋₃alquilsulfinilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, isopropilsulfinilo e isobutilsulfinilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alquilsulfanilo" incluyen C₁₋₃alquilsulfanilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, isopropilsulfanilo e isobutilsulfanilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alquilsulfoniloxi" incluyen C₁₋₃alquilsulfoniloxi,
15 mesiloxi, etilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi e isobutilsulfoniloxi.

Los ejemplos del término "*N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoiloxi" incluyen *N*-(C₁₋₃alquil)sulfamoiloxi, *N*-(*t*-butil)sulfamoiloxi, *N*-(hex-3-il)sulfamoiloxi y *N*-etilsulfamoiloxi.

Los ejemplos del término "*N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoiloxi" incluyen
20 *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂sulfamoiloxi, *N*-(*t*-butil)-*N*-(etil)sulfamoiloxi y *N,N*-dietilsulfamoiloxi.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alcanoílo" incluyen C₁₋₃alcanoílo, formilo, acetilo y propionilo.

Los ejemplos del término "C₁₋₆alcanoiloxi" incluyen C₁₋₃alcanoiloxi, acetiloxi y
25 propioniloxi.

Los ejemplos del término "*N*-(C₁₋₆alquil)amino" incluyen *N*-(C₁₋₃alquil)amino, metilamino, isopropilamino e isohexilamino.

Los ejemplos del término "*N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino" incluyen
30 *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂amino, *N,N*-dimetilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino y *N*-pentil-*N*-etilamino.

Los ejemplos del término "*N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(Rⁿ)amino" donde Rⁿ puede ser hidrógeno, C₁₋₃alquilo o ciclopropilo, incluyen *N*-(C₁₋₃alcanoilo)-*N*-(Rⁿ)amino,

N-propionoil-*N*-(R^n)amino, *N*-propionoilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino y *N*-acetil-*N*-ciclopropilamino.

Los ejemplos del término "*N*-(C_{1-6} alcoxicarbonil)-*N*-(R^n)amino" donde R^n puede ser hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo, incluyen *N*-(C_{1-3} alcoxicarbonil)-*N*-(R^n)amino, 5 *N*-(C_{1-6} alcoxicarbonil)-*N*-amino, *N*-isopentoxicarbonil-*N*-etilamino, *N*-propoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino y *N*-metoxicarbonilamino.

Los ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo" incluyen *N*-(C_{1-3} alquil)carbamoilo, *N*-isopentilaminocarbonilo, *N*-metilaminocarbonilo y *N*-etilaminocarbonilo.

Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo" incluyen 10 *N,N*-(C_{1-3} alquil)₂carbamoilo, *N*-isopentil-*N*-etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etilaminocarbonilo.

Los ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)sulfamoilo" incluyen *N*-(C_{1-3} alquil)sulfamoilo, *N*-isopentilaminocarbonilo, *N*-metilsulfamoilo y *N*-etilsulfamoilo.

Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" incluyen 15 *N,N*-(C_{1-3} alquil)₂sulfamoilo, *N*-isopentil-*N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo.

Los ejemplos de "*N*-[(C_{1-6} alquil)sulfonil]-*N*-(R^n)amino" donde R^n puede ser hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo, incluyen *N*-[(C_{1-3} alquil)sulfonil]-*N*-(R^n)amino, *N*-[(C_{1-6} alquil)sulfonil]amino, *N*-(isopentilsulfonil)-*N*-(ciclopropil)amino, 20 *N*-mesil-*N*-etilamino y *N*-(isopropilsulfonil)amino.

Los ejemplos del término "*N,N*-(R^n)(R^m)sulfamoil)-*N*-(R^q)amino" donde R^n , R^m y R^q pueden representar cada uno hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo, incluyen (*N*-etil-*N*-metilsulfamoil)amino, (sulfamoil)-*N*-ciclopropilamino y (*N,N*-dimetilsulfamoil)-*N*-isopropilamino.

Los ejemplos de "3,3-(R^n)(R^m)-1-(R^q)ureido" donde R^n , R^m y R^q pueden 25 representar cada uno hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo, incluyen 3-propil-1-metilureido, 3,3-dimetilureido, 1-ciclopropilureido, 3-ciclopropil-3-metil-1-etilureido y ureido.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, 30 por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico,

133

- 14 -

trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que produce un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o trietanolamina.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isómeros geométricos (isómeros E y Z), y se sobreentenderá que la invención engloba todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos citados que posean actividad inhibidora de TTK. La invención se refiere además a cualquiera y a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de TTK.

También se sobreentenderá que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se sobreentenderá que la invención engloba todas las formas solvatadas citadas que poseen actividad inhibidora de TTK.

Algunos valores de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden ser usados cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente anteriormente o en sucesivo.

En una realización, R^1 se selecciona entre C_{1-4} alquilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilo; donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ; y

R^5 es ciano o fluoro.

En una realización, R^1 es C_{1-4} alquilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ; y R^5 es ciano.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ; y R^5 es ciano.

En otra realización, R^1 se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo.

En otra realización, m es 0.

En una realización, R^2 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, oxepanilo, azetidino, piperidinilo y azepanilo.

- 15 -

En otra realización, R^2 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o piperidinilo.

En otra realización, R^2 es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo.

En otra realización, R^2 es C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo.

En otra realización, R^2 es isopropilo o ciclopentilo.

5 En una realización, R^2 es C_{3-6} cicloalquilo.

En otra realización, R^2 es C_{1-6} alquilo.

En otra realización, R^2 es isopropilo.

En otra realización, R^2 es ciclopentilo.

10 En una realización, R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo y trifluorometilo.

En una realización, R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo.

En otra realización, R^3 se selecciona entre metoxi y etoxi.

En otra realización, R^3 es metoxi.

15 En una realización, n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

En otra realización, n es 1 ó 2, donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes.

20 En otra realización, n es 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes.

En otra realización, n es 1.

En otra realización, n es 1 y R^3 es metoxi.

En una realización, n es 0.

En otra realización:

25 R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-OSO_2-$, $-N(CH_3)-$ o $-N(CH_2R^{10})-$;

30 R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidroxilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, carbociclil- R^{20} - y heterociclil- R^{21} -; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

- 16 -

R^9 se selecciona entre carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, C_{3-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-6} alquinilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonil]amino, C_{4-12} carbociclil- R^{33} - y heterociclil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} se selecciona independientemente entre $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, $N-(C_{1-6}$ alcanoil)amino, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonil]amino y heterociclil- R^{47} -; donde R^{35} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{48} y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y heterociclil- R^{51} - donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{34} , R^{47} y R^{51} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

R^{48} y R^{52} se seleccionan cada uno independientemente entre fluoro, cloro, ciano, hidroxil, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, formilo, acetilo, acetoxi, N -metilamino y N,N -dimetilamino; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo.

En una realización, R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -X- C_{1-2} alquilen- donde X es un enlace directo u -O-;

R^8 es $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonil]amino, C_{4-12} carbociclil- R^{33} - y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

b6

- 17 -

R^{35} se selecciona independientemente entre N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y heterociclilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO $_2$ -;

R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo.

En una realización, R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -X- C_{1-2} alquilen- donde X es un enlace directo u -O-;

R^8 es N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, fenilo o piperazinilo y donde dicho piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoflo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamofo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamofo, N -[(C_{1-6} alquil)sulfonyl]amino, ciclohexil- R^{33} -, fenil- R^{33} - y un heterociclil- R^{34} -; donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinanilo, 9-azobis[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, oxazolilo y pirazolilo; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} es N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o un heterociclilo seleccionado entre imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y piperidinilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho piperidinilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO $_2$ -;

R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo.

En una realización, R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es dimetilamino, fenilo o piperazinilo y donde dicho piperazinilo puede estar
5 opcionalmente sustituido en un nitrógeno por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoflo, isopropoxi, mesilo, metilcarbamofo, etilcarbamofo, propilcarbamofo, butilcarbamofo, dimetilcarbamofo, N -metil- N -propilcarbamofo, mesilamino, ciclohexil- R^{33} -, fenil- R^{33} - y un heterociclil- R^{34} -; donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,
10 pirrolidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinanilo, 9-azobiciclo[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, oxazolilo y pirazolilo; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} es dimetilamino o un heterociclilo seleccionado entre imidazolilo, pirrolidinilo,
15 piperidinilo y piperazinilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre metilo, etilo y piperidinilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho piperidinilo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno
20 puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ y $-SO_2-$;

R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente metilo, etilo o isopropilo.

25 En una realización:

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

30 R^9 se selecciona entre sulfamoflo, C_{1-6} alquilsulfonilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamofo, N -[(C_{1-6} alquil)sulfonil]amino y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente

38

- 19 -

sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{23} y R^{36} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo;

R^{34} es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)- o -S(O)₂-; y

5 R^{35} es *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino.

En otra realización, R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -O-CH₂CH₂- o -CH₂CH₂-;

R^8 es dimetilamino o 1-piperazinilo donde el resto -NH- del 1-piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

10 R^9 se selecciona entre sulfamoilo, mesilo, *N*-(metil)carbamoilo, *N*-(mesil)amino, piperidin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-3-il- R^{34} -, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il- R^{34} -, piperazin-1-il- R^{34} -, morpholin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-1-il- R^{34} -, 1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-il- R^{34} - y 1-piperidinil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho
15 heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{23} es metilo;

R^{34} es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- o -S(O)₂-;

R^{35} es *N,N*-dimetilamino; y

20 R^{36} es metilo o etilo.

En otra realización:

R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -O-CH₂CH₂- o -CH₂CH₂-;

R^8 es dimetilamino o 1-piperazinilo donde el resto -NH- del 1-piperazinilo puede
25 estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre sulfamoilo, mesilo, *N*-(metil)carbamoilo, *N*-(mesil)amino y un heterociclil- R^{34} - seleccionado entre piperidin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-3-il- R^{34} -, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il- R^{34} -, piperazin-1-il- R^{34} -, morfolin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-1-il- R^{34} -, 1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-il- R^{34} - y
30 1-piperidinil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

- 20 -

R^{23} es metilo;

R^{34} es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- o -S(O)₂-;

R^{35} es *N,N*-dimetilamino; y

R^{36} es metilo o etilo.

5 En otra realización, R^4 se selecciona entre:

N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo, 4-metilpiperazin-1-ilo,
1-metilpiperidin-4-iloxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilo,
N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, metilcarbamoilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo,
(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo, [(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)amino]carbonilo,
10 *N*-(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 2-hidroxietilo,
1-metilpiperidin-4-ilamino, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, bencilo
(1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
1-metilpiperidin-4-il, 4-etilpiperazin-1-ilo, carboxi, (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo,
4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilcarbonilo, 3-(imidazol-1-il)propilcarbamoilo,
15 *N*-metil-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-carbamoilo, dimetilcarbamoilo,
N-metil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, benzoilo, isopropoxi, fenoxi,
3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonilo,
4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilcarbonilo, (4-dimetilaminociclohexil)carbamoilo,
[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]carbamoilo, pirrolidin-3-ilcarbamoilo, oxazol-5-ilo,
20 *N*-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]carbamoilo, *N*-[4-(dimetilamino)butil]carbamoilo,
N-[3-(dimetilamino)propil]carbamoilo, *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]carbamoilo,
N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[4-(pirrolidin-1-il)butil]carbamoilo,
N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoilo y pirazol-1-ilo.

En otra realización, R^4 se selecciona entre (1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo,
25 (1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo, 4-metil-piperazin-1-ilo,
(1-metilpiperidin-4-il)oxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, *N*-metilcarbamoilo,
pyrrolidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,
2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, (1-metilpiperidin-4-il)amino,
4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi,
30 1-metilpiperidin-4-ilo y (9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)carbamoilo.

En otra realización, R^4 se selecciona entre (1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo,
(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo, 4-metil-piperazin-1-ilo,

(1-metilpiperidin-4-il)oxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, *N*-metilcarbamoílo, pyrrolidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, (1-metilpiperidin-4-il)amino, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi y
5 (9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)carbamoílo.

Por consiguiente, en un aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el representado anteriormente, donde:

R^1 es C_{1-4} alquilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ; y R^5 es ciano;

10 R^2 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo;

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metoxi, etoxi,
15 trifluorometoxi, metilo, etilo y trifluorometilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-OSO_2-$,
20 $-N(CH_3)-$ o $-N(CH_2R^{10})-$;

R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidroxilo, *N*-(C_{1-6} alquil)amino, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, carbocicilil- R^{20} - y heterocicilil- R^{21} -; donde si dicho heterocicililo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

25 R^9 se selecciona entre carboxi, carbamoílo, sulfamoílo, C_{3-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-6} alquinilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamoílo, *N*-(C_{1-6} alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoílo, *N*-[(C_{1-6} alquil)sulfonil]amino, C_{4-12} carbocicilil- R^{33} - y heterocicilil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho
30 heterocicililo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} se selecciona independientemente entre $N-(C_{1-6}\text{alquil})\text{amino}$, $N,N-(C_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $N-(C_{1-6}\text{alcanoil})\text{amino}$, $N-[(C_{1-6}\text{alquil})\text{sulfonil}]\text{amino}$ y heterocicilil- R^{47} ;
donde R^{35} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{48} y donde
si dicho heterocicililo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente
5 sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre $C_{1-6}\text{alquilo}$ y heterocicilil- R^{51} ;
donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ;
y donde si dicho heterocicililo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar
opcionalmente sustituido por R^{53} ;

10 R^{20} , R^{21} , R^{33} , R^{34} , R^{47} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente entre un
enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ y $-SO_2-$;

R^{48} y R^{52} se seleccionan cada uno independientemente entre fluoro, cloro, ciano,
hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, metilo, etilo,
metoxi, etoxi, formilo, acetilo, acetoxi, N -metilamino y N,N -dimetilamino; y

15 R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente $C_{1-6}\text{alquilo}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el compuesto de fórmula (I) no es:

2- $\{[4-(4\text{-acetilpiperazin-1-il})\text{fenil}]\text{amino}\}$ -7-metil-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
ona ni

20 7-metil-2- $\{[4-(4\text{-metilpiperazin-1-il})\text{fenil}]\text{amino}\}$ -9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-
ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el
representado anteriormente, donde:

25 R^1 es $C_{1-4}\text{alquilo}$ donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;
y R^5 es ciano;

R^2 es $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{3-6}\text{cicloalquilo}$ o piperidinilo;

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

30 n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser
los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es -X-C₁₋₂alquilen- donde X es un enlace directo u -O-;

R⁸ es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R**²³;

5 **R**⁹ se selecciona entre carboxi, sulfamoilo, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]amino, C₄₋₁₂carbocicilil-**R**³³- y heterocicilil-**R**³⁴-, donde **R**⁹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R**³⁵, y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R**³⁶;

10 **R**³⁵ se seleccionan independientemente entre *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R**⁴⁹;

R²³ y **R**³⁶ se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo y heterociclilo, donde **R**²³ y **R**³⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más **R**⁵²;

15 y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R**⁵³;

R³³ y **R**³⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

R⁵² es metoxi; y

20 **R**⁴⁹ y **R**⁵³ son cada uno independientemente C₁₋₆alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el compuesto de fórmula (I) no es:

2- {[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-metil-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona ni

25 7-metil-2- {[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por lo tanto, en otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el representado anteriormente, donde:

30 **R**¹ es C₁₋₄alquilo donde **R**¹ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **R**⁵; y **R**⁵ es ciano;

R² es C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o piperidinilo;

m es 0;

R³ se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de **R³** pueden ser los mismos o diferentes;

5 **R⁴** es -L-**R⁸** o **R⁹**;

L es -X-C₁₋₂alquilen- donde **X** es un enlace directo u -O-;

R⁸ es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, fenilo o piperazinilo y donde dicho piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por **R²³**;

10 **R⁹** se selecciona entre carboxi, sulfamoilo, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonyl]amino, ciclohexil-**R³³**-, fenil-**R³³**- y un heterociclil-**R³⁴**-; donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinanilo, 9-azobis[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, oxazolilo y pirazolilo; donde **R⁹** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R³⁵**, y donde si dicho heterociclilo

15 posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R³⁶**;

R³⁵ es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino o un heterociclilo seleccionado entre imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R⁴⁹**;

20 **R²³** y **R³⁶** se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo y piperidinilo, donde **R²³** y **R³⁶** pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más **R⁵²**; y donde si dicho piperidinilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R⁵³**;

R³³ y **R³⁴** se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

25 **R⁵²** es metoxi; y

R⁴⁹ y **R⁵³** son cada uno independientemente C₁₋₆alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el compuesto de fórmula (I) no es:

2-([4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino)-7-metil-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-

30 ona ni

7-metil-2-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el representado anteriormente, donde:

R^1 es C_{1-4} alquilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;
5 y R^5 es ciano;

R^2 es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser
10 los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido
15 por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamofilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, N -[(C_{1-6} alquil)sulfonil]amino, C_{4-12} carbocicilil- R^{33} - y heterocicilil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho
20 nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} se seleccionan independientemente entre N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y heterociclilo,
25 donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ y $-SO_2-$;

30 R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el representado anteriormente, donde:

R^1 se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

R^2 es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

5 m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

10 L es $-X-C_{1-2}alquilen-$ donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, fenilo o piperazinilo y donde dicho piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoilo, $C_{3-6}alcoxi$, $C_{1-6}alquilsulfonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $N-[(C_{1-6}alquil)sulfonyl]amino$,
15 ciclohexil- R^{33} -, fenil- R^{33} - y un heterociclil- R^{34} -; donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinanilo, 9-azobiciclo[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, oxazolilo y pirazolilo; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

20 R^{35} es $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$ o un heterociclilo seleccionado entre imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre $C_{1-6}alquilo$ y piperidinilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o
25 más R^{52} ; y donde si dicho piperidinilo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ y $-SO_2-$;

R^{52} es metoxi; y

30 R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente $C_{1-6}alquilo$;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7/16

- 27 -

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), como el representado anteriormente, donde:

R¹ se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

R² es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

5 **m** es 0;

R³ se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de **R³** pueden ser los mismos o diferentes;

R⁴ se selecciona entre: *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesili,
10 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-iloxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilo, *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, metilcarbamoilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo, [(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)amino]carbonilo, *N*-(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 2-hidroxietilo, 1-metilpiperidin-4-ilamino,
15 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, bencilo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-metilpiperidin-4-il, 4-etilpiperazin-1-ilo, carboxi, (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo, 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilcarbonilo, 3-(imidazol-1-il)propilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-carbamoilo, dimetilcarbamoilo,
20 *N*-metil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, benzoilo, isopropoxi, fenoxi, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilcarbonilo, (4-dimetilaminociclohexil)carbamoilo, [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]carbamoilo, pirrolidin-3-ilcarbamoilo, oxazol-5-ilo, *N*-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]carbamoilo, *N*-[4-(dimetilamino)butil]carbamoilo,
25 *N*-[3-(dimetilamino)propil]carbamoilo, *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[4-(pirrolidin-1-il)butil]carbamoilo, *N*-[2-(dimetilamino)etil]carbamoilo y pirazol-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por consiguiente, en otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

30 **R¹** es C₁₋₄alquilo donde **R¹** puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **R⁵**;

R² es C₃₋₆cicloalquilo;

m es 0;

- 28 -

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;
 n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

5 L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^5 es ciano;

R^8 es $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino o un heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

10 R^9 se selecciona entre sulfamoilo, C_{1-6} alquisulfonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonil]amino y heterocicilil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{23} y R^{36} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo;

R^{34} es un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

15 R^{35} es $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por lo tanto, en otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

R^1 es metilo o etilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por R^5 ;

20 R^2 es ciclopentilo;

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

25 R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-O-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^5 es ciano;

R^8 es dimetilamino o 1-piperazinilo donde el resto $-NH-$ del 1-piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

30 R^9 se selecciona entre sulfamoilo, mesilo, N -(metil)carbamoilo, N -(mesil)amino, piperidin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-3-il- R^{34} -, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il- R^{34} -, piperazin-1-il- R^{34} -, morfolin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-1-il- R^{34} -,

- 29 -

1,1-dioxidotiormofolin-4-il- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-il- R^{34} - y 1-piperidinil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

5 R^{23} es metilo;

R^{34} es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- o -S(O)₂-;

R^{35} es *N,N*-dimetilamino; y

R^{36} es metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 Por lo tanto, en otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

R^1 es metilo o etilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por R^5 ;

R^2 es ciclopentilo;

m es 0;

15 R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -O-CH₂CH₂- o -CH₂CH₂-;

20 R^5 es ciano;

R^8 es dimetilamino o 1-piperazinilo donde el resto -NH- del 1-piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre sulfamoilo, mesilo, *N*-(metil)carbamoilo, *N*-(mesil)amino y un heterociclil- R^{34} - seleccionado entre piperidin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-3-il- R^{34} -,

25 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il- R^{34} -, piperazin-1-il- R^{34} -, morfolin-4-il- R^{34} -,

pirrolidin-1-il- R^{34} -, 1,1-dioxidotiormofolin-4-il- R^{34} -, 1,4-diazepan-1-il- R^{34} - y

1-piperidinil- R^{34} -; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

30 R^{23} es metilo;

R^{34} es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- o -S(O)₂-;

R^{35} es *N,N*-dimetilamino; y

- 30 -

R^{36} es metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por lo tanto, en otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

5 R^1 es metilo, etilo o cianometilo;

R^2 es ciclopentilo;

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

10 n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 se selecciona entre (1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo,

(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo, 4-metil-piperazin-1-ilo,

(1-metilpiperidin-4-il)oxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, *N*-metilcarbamoilo,

pirrolidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,

15 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, (1-metilpiperidin-4-il)amino,

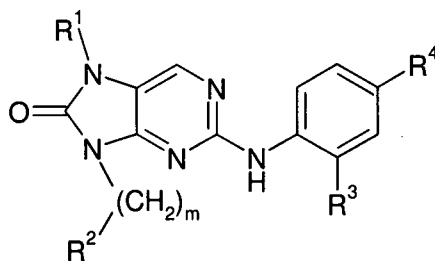
4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi,

1-metilpiperidin-4-ilo y (9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un

20 compuesto de fórmula (IA):



(IA)

donde:

R^3 se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,

25 metilo, etilo, trifluorometilo, etenilo, etinilo, ciclopropilo, metiltio, etiltio, *N*-metilamino,

N,N-dimetilamino, amino y metilsulfonilo;

y los valores de R^1 , R^2 , m y R^4 son como los que se describieron anteriormente en la presente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IA) donde R^3 es metoxi o etoxi y los valores de R^1 , R^2 , m y R^4 son como los que se describieron anteriormente en la presente. Tales compuestos pueden mediar la actividad enzimática inespecífica, por ejemplo la actividad de CDK. La actividad de CDK se puede medir utilizando el ensayo descrito en la solicitud de patente internacional WO02/066481.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IA) donde R^3 es metoxi o etoxi y R^1 es metilo, donde los valores de R^2 , m y R^4 son como los que se describieron anteriormente en la presente.

Por consiguiente, en otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es un compuesto de fórmula (IA), como el representado anteriormente, donde:

R^3 es metoxi o etoxi;

R^1 es C_{1-4} alquilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

R^2 es C_{3-6} cicloalquilo;

m es 0;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^5 es ciano;

R^8 es N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino o un heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre sulfamofilo, C_{1-6} alquisulfonilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamofilo, N -[(C_{1-6} alquil)₂sulfonil]amino y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{23} y R^{36} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo;

R^{34} es un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; y

R^{35} es N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es un compuesto de fórmula (IA), como el representado anteriormente, donde:

- 32 -

R^3 es metoxi o etoxi;

R^1 es C_{1-4} alquilo; donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

R^5 es ciano;

R^2 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o piperidinilo;

5 m es 0;

R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoilo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoilo, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbociclil- R^{33} - y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

R^{35} se selecciona independientemente entre $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y heterociclilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$ y $-SO_2-$;

25 R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es un compuesto de fórmula (IA), como el representado anteriormente, donde:

30 R^3 es metoxi o etoxi;

R^1 se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

R^2 es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

152

m es 0;

R⁴ es -L-R⁸ o R⁹;

L es -X-C₁₋₂alquilen- donde X es un enlace directo u -O-;

R⁸ es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, fenilo o piperazinilo y donde dicho piperazinilo

5 puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por R²³;

R⁹ se selecciona entre carboxi, sulfamoflo, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo,

N-(C₁₋₆alquil)carbamofo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamofo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]amino, ciclohexil-R³³-, fenil-R³³- y un heterociclil-R³⁴-; donde dicho heterociclilo se selecciona

entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinanilo,

10 9-azobiciclo[3.3.1]nonilo, 1,4-diazepanilo, oxazolilo y pirazolilo; donde R⁹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R³⁵, y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R³⁶;

R³⁵ es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino o un heterociclilo seleccionado entre imidazolilo,

pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-,

15 dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁴⁹;

R²³ y **R³⁶** se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo y piperidinilo, donde

R²³ y R³⁶ pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R⁵²; y donde si dicho piperidinilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁵³;

20 **R³³** y **R³⁴** se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

R⁵² es metoxi; y

R⁴⁹ y **R⁵³** son cada uno independientemente C₁₋₆alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es un compuesto de fórmula (IA), como el representado anteriormente, donde:

R³ es metoxi o etoxi;

R¹ se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

R² es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

30 **m** es 0;

R⁴ se selecciona entre: *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamofo, sulfamoflo, mesili, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-iloxi, morfolin-4-ilo, mesilamino,



pirrolidin-1-ilcarbonilo, *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, metilcarbamoilo,
1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,
[(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)amino]carbonilo, *N*-(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo,
4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 2-hidroxietilo, 1-metilpiperidin-4-ilamino,
5 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, bencilo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi,
2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-metilpiperidin-4-il,
4-etilpiperazin-1-ilo, carboxi, (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo,
4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilcarbonilo, 3-(imidazol-1-il)propilcarbamoilo,
N-metil-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-carbamoilo, dimetilcarbamoilo,
10 *N*-metil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, benzoilo, isopropoxi, fenoxi,
3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonilo,
4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilcarbonilo, (4-dimetilaminociclohexil)carbamoilo,
[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]carbamoilo, pirrolidin-3-ilcarbamoilo, oxazol-5-ilo,
N-[1-etilpirrolidin-2-il)metil]carbamoilo, *N*-[4-(dimetilamino)butil]carbamoilo,
15 *N*-[3-(dimetilamino)propil]carbamoilo, *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]carbamoilo,
N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[4-(pirrolidin-1-il)butil]carbamoilo,
N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoilo y pirazol-1-ilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), que es un
20 compuesto de fórmula (IA), como el representado anteriormente, donde:

R^3 es metoxi o etoxi;

R^1 es metilo o etilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por R^5 ;

R^2 es ciclopentilo;

m es 0;

25 R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-O-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^5 es ciano;

R^8 es dimetilamino o 1-piperazinilo donde el resto $-NH-$ del 1-piperazinilo puede
estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

30 R^9 se selecciona entre sulfamoilo, mesilo, *N*-(metil)carbamoilo, *N*-(mesil)amino y
un heterocicli- R^{34} seleccionado entre piperidin-4-il- R^{34} -, pirrolidin-3-il- R^{34} -,
9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il- R^{34} -, piperazin-1-il- R^{34} -, morfolin-4-il- R^{34} -,

154

- 35 -

pirrolidin-1-il-R³⁴-, 1,1-dioxidotiormofolin-4-il-R³⁴-, 1,4-diazepan-1-il-R³⁴- y 1-piperidinil-R³⁴-; donde R⁹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R³⁵, y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R³⁶;

5 R²³ es metilo;

 R³⁴ es un enlace directo, -O-, -NH-, -NHC(O)-, C(O)- o -S(O)₂-;

 R³⁵ es *N,N*-dimetilamino; y

 R³⁶ es metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de fórmula (IA) donde:

 R³ es metoxi o etoxi;

 R¹ es metilo, etilo o cianometilo;

 R² es ciclopentilo;

15 m es 0;

 R⁴ se selecciona entre (1-metilpiperidin-4-il)carbamoílo,

(1-etilpiperidin-4-il)carbamoílo, sulfamoílo, mesilo, 4-metil-piperazin-1-ilo,

(1-metilpiperidin-4-il)oxi, morfolin-4-ilo, mesilamino, *N*-metilcarbamoílo,

pyrrolidin-1-ilcarbonilo, 1,1-dioxotiormofolin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,

20 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, (1-metilpiperidin-4-il)amino,

4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, 2-(*N,N*-dimetilamino)etoxi,

1-metilpiperidin-4-ilo y (9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)carbamoílo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metilbencenosulfonamida, 9-ciclopentil-2-[[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-

30

8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, N-{4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxifenil}metanesulfonamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-2-fluoro-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, 9-ciclopentil-2-{[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]bencenosulfonamida, 9-ciclopentil-2-{[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(9-metil-9-azabicciclo[3.3.1]non-3-il)benzamida, 3-cloro-4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-fluoro-*N*-(9-metil-9-azabicciclo[3.3.1]non-3-il)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida, 2-{[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-{[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-{[2-etoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-etoxifenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-etoxifenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({2-etoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-etil-2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-etil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, 9-ciclopentil-7-etil-2-{[2-metoxi-4-

156

(metilsulfonil)fenil]-amino}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]benzenesulfonamida, [9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il]acetonitrilo, (9-ciclopentil-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-7-il)acetonitrilo, 4-{{7-(cianometil)-9-ciclopentil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il}amino}-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida y 4-{{7-(cianometil)-9-ciclopentil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il}amino}benceno-sulfonamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre 2-fluoro-4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida, 4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-isopropil-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 2-{{4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil}amino}-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 2-{{2-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-isopropil-2-{{2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-isopropil-2-{{2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, ácido 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxibenzoico, 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il}carbonil}fenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida, 9-ciclopentil-2-[(4-{{(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il}-carbonil}-2-metoxifenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(4-

pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-carbonil]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-carbonil}fenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(2-piperidin-1-ilet)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-(4-pirrolidin-1-ilbutil)benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[2-(dimetil-amino)etil]-3-metoxibenzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]benzamida, 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]benzamida, 2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-metil-9-piperidin-4-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 2-[(4-benzoilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 2-[(3-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-{[4-(2-hidroxi-etil)fenil]amino}-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-[(4-fenoxifenil)amino]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 2-[(4-bencilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona, 9-ciclopentil-7-metil-2-{[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]amino}-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona y 9-ciclopentil-7-metil-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

156

4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; 9-ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-
5 [(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; N-{4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxifenil}metanosulfonamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-metilbenzamida; 9-ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-
10 oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)benzamida; 9-ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-[[2-etoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-
15 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-etoxifenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-etoxifenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-etoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-
20 2-[[2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-7-etil-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 9-ciclopentil-7-etil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 4-[(9-ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-metilbenzamida; 9-ciclopentil-7-etil-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; 4-[(9-ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; [9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il]acetonitrilo; (9-ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-
30 8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)acetonitrilo; y 4-[[7-(cianometil)-9-ciclopentil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]amino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

159

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; 4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida; 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 2-({4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil}amino)-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 2-({2-etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino)-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-isopropil-2-({2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; ácido 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxibenzoico; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-fenil}-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-({4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il}carbonil)fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(dimetilamino)-propil]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida; 9-ciclopentil-2-({4-[(3*R*)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-carbonil}-2-metoxifenil)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-carbonil}fenil)-amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 9-ciclopentil-2-({2-metoxi-4-({4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-carbonil}fenil)amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-*N*-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[4-(dimetilamino)butil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-amino]-*N*-[3-(dimetil-amino)propil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-

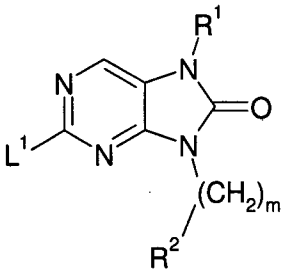
160

ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(4-pirrolidin-1-ilbutil)benzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-[2-(dimetilamino)-etil]-3-metoxibenzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]benzamida; 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida; y 2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-metil-9-piperidin-4-il-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dicho proceso comprende:

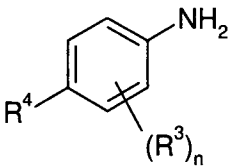
15 *Proceso a)*

hacer reaccionar una purinona de fórmula (II):



(II)

con una anilina de fórmula (III):



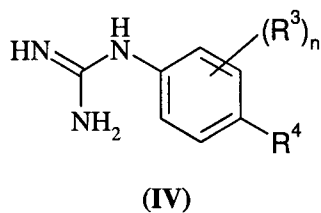
(III)

20

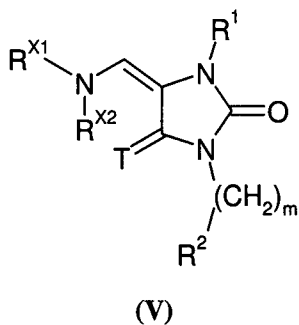
donde L¹ es un grupo saliente, y donde los valores de R¹, R², m, R³, R⁴ y n son como los que se definieron anteriormente en la presente;

Proceso b)

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



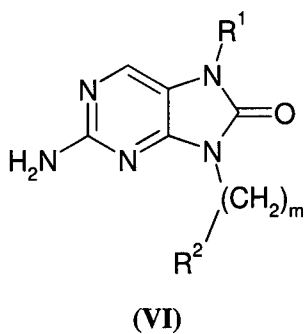
con un compuesto de fórmula (V):



donde **T** es O o S; **R^{X1}** y **R^{X2}** se seleccionan cada uno independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o bien **R^{X1}** y **R^{X2}** junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo pirrolidínico o piperidínico; y donde los valores de **R¹**, **R²**, **m**, **R³**, **R⁴** y **n** son como los que se definieron anteriormente en la presente;

Proceso c)

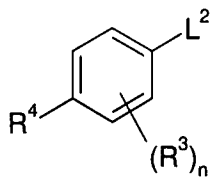
hacer reaccionar una purinona de fórmula (VI):



con un compuesto de fórmula (VII):

62

- 43 -

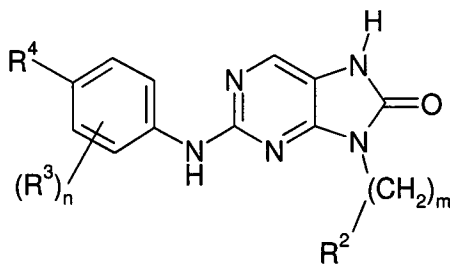


(VII)

donde L^2 es un grupo saliente; y donde los valores de R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 y n son como los que se definieron anteriormente en la presente;

5 *Proceso d)*

hacer reaccionar una purinona de fórmula (VIII):



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):



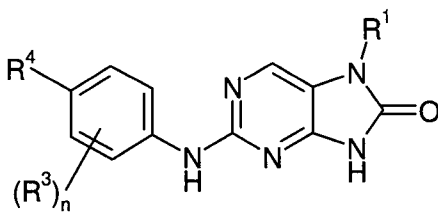
(IX)

donde L^3 es un grupo saliente; y donde los valores de R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 y n son como los que se definieron anteriormente en la presente;

10

Proceso e)

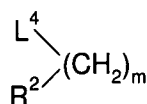
15 hacer reaccionar una purinona de fórmula (X):



(X)

con un compuesto de fórmula (XI):

- 44 -

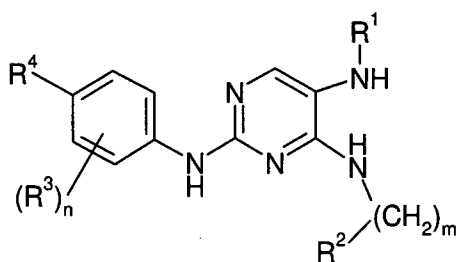


(XI)

donde L^4 es un grupo saliente; y donde los valores de R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 y n son como los que se definieron anteriormente en la presente; o

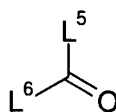
5 *Proceso f)*

hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (XII):



(XII)

con un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

donde L^5 y L^6 son grupos salientes; y donde los valores de R^1 , R^2 , m , R^3 , R^4 y n son como los que se definieron anteriormente en la presente;

y opcionalmente eliminar los grupos protectores para obtener un compuesto de fórmula (I)

15 y opcionalmente, seguidamente, llevar a cabo uno o más de los siguientes pasos:

i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

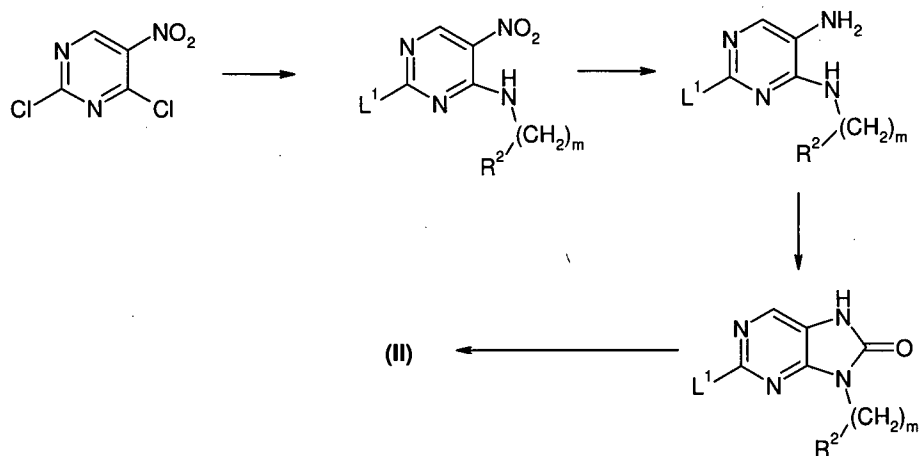
A continuación se proporciona más información sobre los procesos anteriores.

Proceso a)

20 Los valores adecuados para L^1 son, por ejemplo, un halo, por ejemplo, un cloro, bromo o yodo, o un alquilsulfonilo opcionalmente fluorado, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo; o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, donde dicha sustitución opcional es sobre el anillo arilo, donde dichos

sustituyentes opcionales incluyen una o más unidades seleccionadas entre C₁₋₃alquilo, halo y nitro, para obtener por ejemplo un grupo fenil-4-sulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

Las purinonas de fórmula (II) y las anilinas de fórmula (III) se pueden hacer reaccionar juntas en ausencia de solvente o empleando un solvente polar, por ejemplo, un solvente aprótico tal como *N*-metilpirrolidinona o por ejemplo un solvente prótico tal como isopropanol, empleando un microondas o calentamiento convencional, hasta una temperatura en el rango de 140-190°C, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, un ácido sulfónico tal como ácido *p*-toluenosulfónico o por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Las purinonas de fórmula (II) donde L¹ es cloro se pueden preparar conforme al Esquema 1.



Esquema 1

Las anilinas de fórmula (III) son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o están descritos en la bibliografía o se preparan mediante procesos estándares de uso común en la materia.

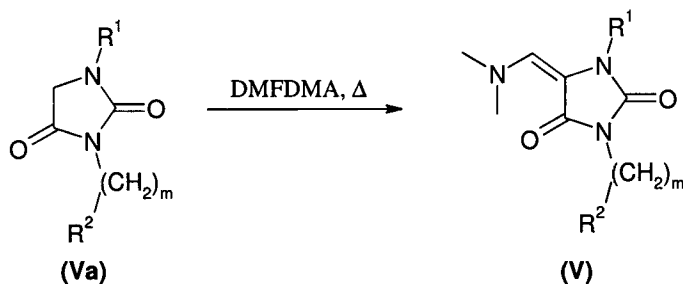
Proceso b)

Los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar juntos en un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente aprótico polar tal como *N*-metilpirrolidinona, o por ejemplo un solvente prótico polar tal como butanol, empleando calentamiento convencional o microondas, a una temperatura de aproximadamente 150-170°C en presencia de una base adecuada tal como un hidruro de un

[65]

metal alcalino, por ejemplo, hidruro sódico, o por ejemplo un alcóxido tal como metóxido sódico, o por ejemplo un carbonato inorgánico, como carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula (V), donde T es O y R^{X1} y R^{X2} son metilo, se pueden preparar conforme al Esquema 2:



Esquema 2

Los compuestos de fórmula (IV) y (Va) son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o están descritos en la bibliografía o se preparan mediante procesos estándares conocidos en la materia.

10 *Proceso c)*

Los valores adecuados para L^2 son halo, por ejemplo, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo, un grupo C_{1-6} alquilsulfonyloxi opcionalmente sustituido por fluoro tal como un grupo trifluorometanosulfonyloxi.

Los compuestos de fórmula (VI) y aminas de fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar juntos en condiciones de Buchwald estándares (por ejemplo, remítase a *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 y 6066) por ejemplo en presencia de una fuente de paladio, como acetato de paladio, en un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente aprótico aromático tal como tolueno, benceno o xileno, con una base adecuada por ejemplo un carbonato de un metal alcalino tal como carbonato de cesio o un alcóxido tal como *t*-butoxido de potasio, en presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el rango de 25-80°C.

La síntesis de los compuestos de fórmula (VI) se describe en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VII) son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o que están descritos en la bibliografía o se preparan mediante procesos estándares de uso común en la materia.

25 *Procesos d y e)*

166

- 47 -

Los valores adecuados de L^3 y L^4 son, por ejemplo, un halo, por ejemplo, un cloro, bromo o yodo, o un alquilsulfonilo opcionalmente fluorado, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo; o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, donde dicha sustitución opcional es sobre el anillo arilo, donde dichos

5 sustituyentes opcionales incluyen una o más unidades seleccionadas entre C_{1-3} alquilo, halo y nitro, para obtener por ejemplo un grupo fenil-4-sulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

Se pueden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (IX) juntos en condiciones de alquilación estándares de uso común en la materia, que generalmente implicarán el uso de una base, por ejemplo, una amina terciaria tal como

10 trietilamina, o por ejemplo una base aromática tal como piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato de un metal o un hidruro de un metal alcalino. Puede que no sea necesario emplear una base si existe un grupo suficientemente básico que forme parte del compuesto de fórmula (VIII).

Proceso f)

Los valores adecuados de L^5 y L^6 incluyen halo, por ejemplo cloro o bromo, o un

15 grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, por ejemplo un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido, tal como un grupo fenilo, o por ejemplo un grupo alcanilo voluminoso, por ejemplo un grupo *t*-butilalcanilo u otro grupo saliente conocido tal como un grupo imidazolio. No es

20 posible especificar de forma exhaustiva los valores posibles que L^5 y L^6 pueden tomar, pero un experto se dará cuenta de qué valores serán adecuados para este tipo de reacción.

Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula (XII) y compuestos de fórmula (XIII) juntos en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente etéreo tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo, una amina terciaria tal como

25 trietilamina, o por ejemplo una base aromática tal como piridina, opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo, por ejemplo, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina. Las condiciones de reacción para este tipo de transformación son bien conocidas en la materia.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo de los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándares o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de los grupos

30 funcionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados previamente, y como tales están incluidas en el aspecto del proceso de la invención. Dichas

reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el campo de la química.

5 También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear grupos protectores convencionales conforme a la práctica estándar (a modo ilustrativo,
10 remítase a T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así pues, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo,
15 un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo,
20 tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo, o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido
25 trifluoroacético; y un grupo arilmetóxicarbonilo, tal como un grupo bencilóxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que se puede eliminar por tratamiento
30 con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzilo, o

169

un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanofilo o un grupo arofilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis, empleando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química. Como se indicó precedentemente en la presente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad anticancerosa que se cree que proviene de la actividad inhibitoria de TTK de los compuestos. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, empleando los procedimientos que se exponen a continuación:

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden emplear para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la cinasa TTK y como inhibidores *in vitro* del punto de control del huso.

(a) Ensayo 1 de la cinasa TTK *in vitro*

El ensayo emplea la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación mediante TTK recombinante.

La cinasa TTK humana de longitud completa marcada en el N terminal con GST (N.º de acceso a GenBank NM_003318) se expresó en células de insectos y se purificó a

169

- 50 -

través de la marca epitópica GST, empleando técnicas de purificación por afinidad estándares.

Los compuestos de ensayo se prepararon como soluciones patrón 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se diluyeron en agua, según fue necesario, para obtener un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en pocillos de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen de poliestireno blanco (Greiner Bio-one). Una mezcla de 10µL de enzima TTK recombinante purificada, sustrato peptídico biotinilado (Biotin-Ahx-GLARHTDDEMTGYVATR WYR-NH₂), trifosfato de adenosina (ATP) 10µM y una solución tamponante [que comprendía HEPES 25mM pH 7.4, 0.01% v/v de TweenTM-20, ditioneitol (DTT) 1mM y MgCl₂ 10mM] se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon por adición de 5% de DMSO en vez del compuesto de ensayo. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon por adición de EDTA hasta una concentración de 83 mM en vez del compuesto de ensayo.

Cada reacción se detuvo por adición de EDTA hasta una concentración de 83mM y el sustrato fosforilado se capturó y detectó en un tampón que comprendía 0.3% de albúmina de suero bovino (BSA), NaCl 200mM y HEPES 25mM pH 7.4 que contenía 40ng/µL de microesferas donantes de estreptavidina y aceptoras de proteína A de AlphaScreen (Perkin Elmer) y anticuerpo fosfoespecífico diluido 1:2000 (N.º de catálogo de CST: 9211). Las señales resultantes provenientes de la excitación con luz láser a 680 nm se leyeron usando un instrumento Packard Envision. Los valores promedio de los datos obtenidos para cada concentración del compuesto de ensayo, los pocillos de control tratados con EDTA y los pocillos de control con un 100% de inhibición se emplearon para determinar el valor de CI₅₀ de los compuestos de ensayo. El valor de CI₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que inhibe un 50% la actividad cinasa.

30 (b) **Ensayo 2 de la cinasa TTK *in vitro***

Se identificaron inhibidores de la actividad cinasa de TTK empleando el Caliper LabChip LC3000 (Caliper Life Sciences), que emplea chips microfluídicos para medir la

130

- 51 -

conversión de un péptido marcado fluorescentemente en un producto fosforilado (Pommereau *et al* (2004) J. Biomol Screen (5) 409-416) mediante TTK recombinante.

La cinasa TTK humana de longitud completa marcada en el N terminal con GST (N.º de acceso a GenBank NM_003318) se expresó en células de insectos y se purificó a través de la marca epitópica GST, empleando técnicas de purificación por afinidad estándares.

Los compuestos de ensayo se prepararon como soluciones patrón 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se diluyeron aún más en DMSO para obtener un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (120nL) de cada dilución de compuesto en pocillos de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen de poliestireno blanco (N.º de catálogo de Greiner: 784075) empleando un manipulador de líquidos acústico Echo (Labcyte Inc). Una mezcla de 12µL de enzima TTK recombinante purificada, sustrato peptídico marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC-DHTGFLTEYVATR-CONH₂), trifosfato de adenosina (ATP) 12µM y una solución tamponante [que comprendía HEPES 50mM pH 7.5, 0.015% v/v de BrijTM-35, ditiotreitól (DTT) 1mM y MgCl₂ 10mM] se incubó a temperatura ambiente durante 25 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon por adición de DMSO hasta una concentración final de un 1% en vez del compuesto de ensayo. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon por adición de estaurosporina hasta una concentración de 100µM en vez del compuesto de ensayo.

Cada reacción se detuvo por adición de EDTA hasta una concentración de 40mM en una solución que también comprendía 0.1% de reactivo de revestimiento (Caliper LS), HEPES 100mM pH 7.5, 0.015% v/v de BrijTM-35 y 5% de DMSO. Las reacciones enzimáticas desactivadas se sorbieron a través de capilares sobre un chip Caliper en el que se separaron el sustrato peptídico y el producto fosforilado, y se detectaron por fluorescencia inducida por láser. Los valores promedio de los datos obtenidos para cada concentración del compuesto de ensayo, los pocillos de control con DMSO y los pocillos de control con un 100% de inhibición se emplearon para determinar el valor de CI₅₀ de los compuestos de ensayo.

(c) **Ensayo de supresión del punto de control del huso**

La condensación de cromosomas en la mitosis va acompañada de la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La desfosforilación comienza en la anafase y finaliza en la telofase temprana, así pues, la fosforilación de la histona H3 en la serina 10 actúa como un marcador mitótico excelente. El paclitaxol es un fármaco que estabiliza microtúbulos el cual perturba la dinámica microtubular, activa el punto de control del huso y detiene a las células en la mitosis. Estas células son positivas para la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La inhibición del punto de control del huso anula al bloque mitótico en presencia de paclitaxol y el punto final de la serina 10 en la histona H3 se emplea como marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para salir de la interrupción mitótica prematuramente.

Se cultivaron células de la línea celular HT29 de tumor de colon humano en placas negras de 96 pocillos (Costar, N.º de catálogo 3904) en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) exento de rojo de fenol suplementado con 10% (v/v) de FCS y 1% (v/v) de L-Glutamina, y se incubaron durante la noche a 37°C. Se agregó paclitaxol a las células en una concentración de 7.8nM y las células se incubaron durante la noche antes de administrar los compuestos. Los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO, se diluyeron para obtener un rango de concentraciones de ensayo final, se agregaron a las células y se incubaron durante 5h a 37°C. Pasadas 5 horas, las células se fijaron en 3.7% (v/v) de formaldehído, posteriormente se permeabilizaron y se bloquearon durante 10 minutos en 100µL de 0.5% (v/v) de TritonTM X-100, 1% (w/v) de albúmina de suero bovino (BSA) en tampón fosfato salino (PBS). Tras lavar con PBS, se agregaron 50µL de anticuerpo primario (dilución 1:500 de anti-fosfohistona H3 de conejo (N.º de catálogo de Upstate: 06-570) en 1% de BSA, 0.05% de TweenTM 20) a las células las cuales se mantuvieron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron de nuevo con PBS y se incubaron con 50µL de anticuerpo secundario (1:1000 de anti-conejo de cabra marcado con Alexa Fluor 488 (N.º de catálogo de Molecular Probes: A-11008) y Hoechst 33342 (N.º de catálogo de Molecular Probes: H-3570) diluido en 0.05% (v/v) de PBS TweenTM 20 (1:10000 de dilución) y se mantuvo durante una hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron con PBS, posteriormente se cubrieron con PBS nuevo y se mantuvieron a 4°C hasta el análisis. Se obtuvieron y analizaron imágenes de forma automatizada empleando el Cellomics ArrayScan II o VTi. En este ensayo se mide tanto la tinción de Hoechst 33342 como la de la fosfohistona H3. Hoechst 33342 marca

ADN y se emplea para generar un recuento celular válido mientras que la tinción de la fosfohistona H3 determina el número de células mitóticas. La inhibición de TTK produce un descenso en la población de células positivas para la serina 10 en la histona H3, lo cual indica una salida inadecuada de la mitosis en presencia de la toxina del huso. Los datos sin
5 tratar obtenidos del ensayo se analizaron mediante un análisis de regresión no lineal y se emplearon para determinar el valor de CI_{50} para cada compuesto.

Los valores de CI_{50} para los compuestos de la invención cuando se prueban en uno o más de los ensayos anteriores son normalmente menores de $100\mu M$.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como compuestos farmacéuticos,
10 en particular como moduladores o inhibidores de la actividad de TTK, y se pueden emplear en el tratamiento de enfermedades/afecciones proliferativas e hiperproliferativas, incluidos tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas, y leucemias y tumores malignos linfoides. Los ejemplos de estas enfermedades/afecciones proliferativas o hiperproliferativas incluyen los siguientes cánceres:

- 15 (1) carcinoma, incluidos el de vejiga, cerebro, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, próstata, estómago, cervical, colon, tiroides y piel;
- (2) tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide, incluidos la leucemia linfocítica aguda, el linfoma de linfocitos B y el linfoma de Burkett;
- (3) tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide, incluidas las leucemias mielógenas
20 aguda y crónica y la leucemia promielocítica;
- (4) tumores de origen mesenquimal, incluidos el fibrosarcoma y el rhabdomyosarcoma;
y
- (5) otros tumores, incluidos el melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

25 En una realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de tumores de vejiga, mama y próstata, y mieloma múltiple.

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para emplear en terapia.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define

anteriormente en la presente, para emplear en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente, en la
5 elaboración de un medicamento para emplear en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar según corresponda.

La invención también proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende
10 administrar a un paciente que lo requiera una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

Se ha descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son agentes anticancerosos eficaces cuya propiedad
15 se cree que proviene de la modulación o inhibición de la actividad de TTK. Por consiguiente, cabe esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas solo o en parte por TTK, es decir, los compuestos se pueden emplear para producir un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente que requiera tal tratamiento.

Así pues, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para
20 tratar el cáncer, caracterizado por la inhibición de TTK, es decir, los compuestos se pueden emplear para producir un efecto anticanceroso mediado solo o en parte por la inhibición de TTK.

Además, cabe esperar que un compuesto de la presente invención posea actividad
25 frente a un rango de leucemias, tumores malignos linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, el riñón, la vejiga, la próstata, la mama y el páncreas. En una realización, cabe esperar que los compuestos de la invención ralenticen de forma conveniente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios.

Así pues, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un
30 compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para emplear como medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para producir un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

5 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para emplear en la producción de un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un
10 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para emplear en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se
15 define en la presente, para emplear en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para emplear en el tratamiento
20 del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas en el hígado, el riñón, la vejiga, la próstata, la mama y el páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios.

25 De acuerdo con esta característica de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para emplear en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas en el hígado, el
30 riñón, la vejiga, la próstata, la mama y el páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

5 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otra característica la invención, se proporciona el uso de un
10 compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas en el hígado, el riñón, la vejiga, la próstata, la mama y el páncreas, y tumores sólidos primarios y
15 recurrentes de la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que requiera tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que requiera tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de
25 este, como se define en la presente.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar el melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas en el hígado, el riñón, la vejiga, la próstata, la
30 mama y el páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que requiera tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una

cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en la producción de un efecto inhibidor de TTK en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas en el hígado, el riñón, la vejiga, la próstata, la mama y el páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, el colon, el tiroides, los pulmones y los ovarios en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden emplear solos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) o la sal (principio activo) está asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0.01 a 99% en peso (porcentaje en peso), de 0.05 a 80% en peso, de 0.10 a 70% en peso, y/o incluso de 0.10 a 50% en peso, de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

como se define en la presente, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de
5 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo, a la piel o el pulmón y/o las vías respiratorias) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles con heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco;
10 o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos
15 convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la materia. Por consiguiente, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos
20 pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por
30 ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de un polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto o goma arábica; agentes dispersantes o humectantes como lecitina o

5 productos de la condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno); o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietileno; o productos de la condensación del

10 óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol; o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietileno; o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como por ejemplo monooleato de

15 sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (como ácido ascórbico), colorantes, saborizantes y/o edulcorantes (como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio

20 activo en un aceite vegetal (como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes como los mencionados anteriormente y los saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas

25 composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados

30 quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes tales como edulcorantes, saborizantes y colorantes.

- 60 -

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados son, por ejemplo,

5 gomas naturales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, saborizantes y conservantes.

10 Los jarabes y elíxires pueden formularse con edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los

15 procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Un preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

20 Las formulaciones en supositorios se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado, el cual es sólido a temperaturas normales, pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o

25 suspensiones oleosas u acuosas generalmente pueden obtenerse mediante la formulación de un principio activo con un portador o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando un procedimiento convencional de uso común en la materia.

Las composiciones para la administración por insuflación pueden encontrarse en forma de polvo finamente dividido que contiene partículas con un diámetro promedio de,

30 por ejemplo, 30µm o mucho menos, dicho polvo comprende el principio activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación se retiene entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por

ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para usar con un dispositivo turboinhalador, tal como se usa para la insuflación del agente conocido cromoglicato sódico.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos de un compuesto de la invención variará, naturalmente, según la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, conforme a los principios bien conocidos de la medicina.

En general, un compuesto de la invención se administrará de forma que se suministre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg a 1.000 mg del principio activo por kg de peso corporal administrados, en caso necesario, en dosis divididas. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración particular y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosis óptima puede ser determinada por el médico que esté tratando a un paciente particular. En general, las dosis más bajas se administrarán cuando se emplee una vía parenteral. Así pues, por ejemplo, para la administración intravenosa se empleará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg a 30 mg del principio activo por kg de peso corporal. De forma análoga, para la administración por inhalación se empleará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg a 25 mg del principio activo por kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral. Por ejemplo, una formulación destinada a ser administrada a seres humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.1 mg a 2 g de principio activo.

Para obtener más información sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive

Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tratamiento contra el cáncer definido precedentemente se puede aplicar como monoterapia o puede incluir, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como los que se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina, antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere, e inhibidores de la polocinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

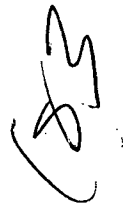
(ii) agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos de los receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5*-reductasa como finasterida;

(iii) agentes antiinvasión (por ejemplo inhibidores de la familia de la cinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il-amino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat, inhibidores

de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa o anticuerpos para Heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos antifactor de crecimiento y anticuerpos antirreceptor del factor del crecimiento (por ejemplo el anticuerpo trastuzumab anti-erbB2 [HerceptinTM], el anticuerpo panitumumab anti-EGFR, el anticuerpo cetuximab anti-erbB1 [Erbix, C225] y todos los anticuerpos antifactor de crecimiento o antirreceptor del factor de crecimiento divulgados por Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pág. 11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina cinasas, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de la familia de tirosina cinasas EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina cinasa erbB2 como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de la cinasa abl, inhibidores del receptor de cinasa IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de la cinasa aurora (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina como inhibidores de CDK2 y/o de CDK4.

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo antifactor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (AvastinTM) y los inhibidores de la tirosina cinasa del receptor VEGF como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO



- 64 -

00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814),
compuestos como los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO97/22596,
WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354, y compuestos que actúan por otros
mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina avb3 y
5 angiostatina)];

(vi) agentes vasculares perjudiciales como Combretastatin A4 y compuestos
divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO
00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) las terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a los blancos
10 indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluidos, por ejemplo, enfoques para sustituir
genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de
GDEPT (terapia mediante la activación enzimática de profármacos dirigida por genes)
como aquellos que emplean citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima
15 nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la
quimioterapia o radioterapia como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in*
vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la
transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de
20 colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de linfocitos T,
enfoques que emplean células inmunitarias transfectadas como las células dendríticas
transfectadas con genes de citocinas, enfoques que emplean líneas celulares tumorales
transfectadas con genes de citocinas y enfoques que emplean anticuerpos antiidiotípicos.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un producto
25 farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente
en la presente, con una sustancia antitumoral adicional como se define anteriormente en la
presente para el tratamiento conjunto del cáncer.

También se aplican las diferentes características de la elaboración de medicamentos,
composiciones farmacéuticas, procesos, métodos y usos anteriores a las realizaciones
30 alternativas de los compuestos de la invención descritas en la presente.

Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación en los siguientes ejemplos, en los que, generalmente:

- 5 (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 17 a 25°C y en una atmósfera de un gas inerte, como nitrógeno o argón, a no ser que se indique lo contrario;
- (ii) en general, el transcurso de las reacciones se monitorizó por cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución analítica (HPLC); los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente los mínimos que se pueden obtener;
- 10 (iii) cuando se requirió, las soluciones orgánicas se secaron con MgSO₄ anhidro, los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo empleando técnicas tradicionales de separación de capas; las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria al vacío o en un Genevac HT-4 / EZ-2.
- (iv) los rendimientos, cuando se indiquen, no son necesariamente los máximos que
15 se pueden obtener y, cuando se requirió, las reacciones se repitieron si se necesitaba una mayor cantidad del producto de reacción;
- (v) en general, las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrales de masas; los datos de los espectros de masas por electronebulización se obtuvieron usando
20 un LC/espectrómetro de masas Waters ZMD o Waters ZQ, que registraba tanto datos de iones positivos como negativos; generalmente se indican únicamente los iones que se refieren a la estructura original; los valores de los desplazamientos químicos de RMN de protón se midieron en la escala delta con un espectrómetro Bruker Avance DPX300 que operaba con una potencia de campo de 300 MHz o un Bruker Avance DRX400 que
25 funcionaba a 400MHz. A menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se obtuvieron a 400MHz en d⁶-sulfóxido de dimetilo. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho;
- (vi) a menos que se indique lo contrario, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o de azufre asimétrico no se resolvieron;
- 30 (vii) los intermedios no se purificaron necesariamente de forma completa, pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante análisis por TLC, HPLC analítica, infrarrojo (IR) y/o RMN;

185

- 66 -

(viii) a menos que se indique lo contrario, la cromatografía en columna (procedimiento flash, FCC) y la cromatografía de líquidos de media presión (MPLC) se realizaron en gel de sílice de Merck Kieselgel (Art. 9385) o cartuchos Silicycle (40-63 μm de gel de sílice, 12-120 g de peso) empleando un sistema Isco Combi Flash Companion.

5 (ix) La HPLC preparativa se realizó en gel de sílice C18 de fase inversa, por ejemplo, en una columna preparativa de fase inversa Waters 'Xterra' o 'XBridge' (5 μm de gel de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) o en una columna preparativa de fase inversa Phenomenex "Gemini" o 'AXIA' (5 μm de gel de sílice, 110A, 21.1 mm de diámetro, 100 mm de longitud) empleando mezclas de polaridad decreciente como
10 eluyente, por ejemplo (que contenían 1% de ácido fórmico o 1% de NH_4OH acuoso ($d=0.88$)) como solvente A y acetonitrilo como solvente B; se empleó uno de los siguientes métodos de HPLC preparativa:

Método A: un gradiente de solventes en 9.5 minutos, a 25 ml por minuto, partiendo de una mezcla 85:15 de solventes A y B, respectivamente, hasta una mezcla 5:95 de
15 solventes A y B.

Método B: un gradiente de solventes en 9.5 minutos, a 25 ml por minuto, partiendo de una mezcla 60:40 de solventes A y B, respectivamente, hasta una mezcla 5:95 de solventes A y B.

(x) se emplearon los siguientes métodos de HPLC analítica; en general, se
20 empleó gel de sílice en fase inversa con un caudal de alrededor de 1 ml por minuto, y la detección se realizó mediante espectrometría de masas por electronebulización y mediante absorbancia de UV a una longitud de onda de 254 nm; para ambos métodos, el solvente A era agua y el solvente B era acetonitrilo; se emplearon las siguientes columnas y mezclas de solventes:-

25 La HPLC analítica se llevó a cabo sobre gel de sílice C18 de fase inversa, en una columna de fase inversa preparativa Phenomenex "Gemini" (gel de sílice de 5 μm , 110 A, 2mm de diámetro, 50 mm de longitud) empleando como eluyente mezclas de polaridad decreciente, por ejemplo, mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía 0.1% de ácido fórmico o 0.1% de amoníaco) como solvente A y acetonitrilo como solvente B; se
30 empleó el siguiente método de HPLC analítica:

Un gradiente de solventes en 4 minutos, a aproximadamente 1 ml por minuto, partiendo de una mezcla 95:5 de solventes A y B, respectivamente, hasta una mezcla 5:95 de solventes A y B.

(xi) cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo, una sal de monohidrocloreuro o una sal de dihidrocloreuro, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto, la estequiometría exacta de la sal no se determinó generalmente, por ejemplo, por medio de datos de análisis elemental;

(xii) cuando las reacciones hacen referencia al uso de un microondas, fue un sintetizador de microondas Smith;

(xiii) cuando se hace referencia a una columna SCX o SCX-2, esto quiere decir un cartucho de extracción de “intercambio iónico” para adsorber compuestos básicos, es decir, un tubo de polipropileno que contenía un sorbente de intercambio catiónico fuerte con base de ácido bencenosulfónico, empleado conforme a las instrucciones de los fabricantes obtenido de International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, Reino Unido, CF82 7RJ.

(xiv) se han empleado las siguientes abreviaturas:-

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DCM	diclorometano	THF	tetrahidrofurano
EAA	Actividad del ensayo enzimático (μM) (ensayo 1 de la cinasa TTK <i>in vitro</i>)	<i>m/z</i>	pico(s) de espectrometría de masas
EAA2	Actividad del ensayo enzimático (μM) (ensayo 2 de la cinasa TTK <i>in vitro</i>)	RPHPLC	cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
t.a.	temperatura ambiente	h	hora(s)
FCC	cromatografía en columna flash	EtOAc	acetato de etilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	MeOH	metanol
EtOH	etanol	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-
Pd-on-C	paladio al 10% sobre carbón		

SCAA	Actividad del ensayo de supresión del punto de control del huso		azabenzotriazol-1-il)-1,1-3,3-tetrametiluronio
------	---	--	--

Ejemplo 1: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

Una solución de 2-cloro-9-ciclopentil-7-metil-purin-8-ona (Método 4) (0.15 g), 4-amino-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida (fragmento 4, página 44 de WO 06/018220) (0.16 g) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0.28 g) en 4-metil-2-pentanol (10 mL) se calentó a 125°C durante 16h, posteriormente a 145°C durante 3h. La mezcla enfriada se introdujo en una columna SCX-2, se lavó con MeOH posteriormente se eluyó con NH₃ 7N/MeOH. Tras concentrar al vacío se obtuvo una goma que se disolvió en 2% de MeOH en DCM y posteriormente se purificó a través de un lecho de sílice eluyendo con 2-20% de MeOH en DCM para obtener una goma amarilla. Tras recrystalizar con éter dietílico que contenía una pequeña cantidad de DCM se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 26%) como un sólido blanquecino; ¹H-RMN: 1.64 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.21 (5H, m), 2.84 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.78 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.40 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 480; EAA: 0.622; EAA2: 0.0646.

Ejemplo 2: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metilbencenosulfonamida

Una mezcla de 4-amino-3-metilbencenosulfonamida (0.075 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0.1 g) y 2-cloro-9-ciclopentil-7-metil-purin-8-ona (Método 4, 0.075 g) en 4-metil-2-pentanol (1.5 mL) se calentó a 200°C durante 5 min en un microondas, posteriormente se enfrió hasta t.a. La reacción se repitió en una escala idéntica pero empleando 1-butanol (1.5 mL) en vez de 4-metil-2-pentanol. Las mezclas de reacción combinadas se purificaron por SCX, eluyendo con NH₃ 2M en MeOH para obtener una goma coloreada. La goma se purificó por HPLC básica en fase inversa para obtener el compuesto del título (0.05 g, 21%) como un sólido incoloro; ¹H-RMN: (CDCl₃) 1.69-1.75 (2H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.26-2.31 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.79-4.88 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.77-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.54 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 403; EAA: 1.28; EAA2: 0.0166.

Ejemplo 3: 9-Ciclopentil-2-([2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina (0.056 g), ácido 4-metilbencenosulfónico (0.1g) y 2-cloro-9-ciclopentil-7-metilpurin-8-ona (Método 4, 0.075 g) en 4-metil-2-pentanol (1 mL) se calentó a 200°C durante 5 min en un microondas, posteriormente se enfrió hasta t.a. La reacción se repitió en una escala idéntica pero empleando 1-butanol (1.5 mL) en vez de 4-metil-2-pentanol como solvente. Las mezclas de reacción combinadas se purificaron por SCX, eluyendo con NH₃ 2M en MeOH para obtener una goma. Tras purificar por MPLC en sílice, eluyendo con 2% de MeOH en DCM, posteriormente 10% de MeOH en DCM se obtuvo una goma incolora que se recrystalizó con éter dietílico (1 mL), se filtró posteriormente se secó para obtener el compuesto del título (0.02 g, 17%) como un sólido incoloro; ¹H-RMN: (CDCl₃) 1.68-1.80 (2H, m), 1.98-2.06 (4H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.84 (1H, t); *m/z*: MH⁺ 406; EAA2: 0.131; SCAA: 2.3.

El procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 3 se repitió empleando la anilina apropiada y 2-cloro-9-ciclopentil-7-metilpurin-8-ona (Método 4) con 4-metil-2-pentanol como solvente, salvo que la purificación fue por cromatografía básica en fase inversa. De estos procedimientos se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 4 a 28:

Ejemplo 4: 9-Ciclopentil-2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.55-1.68 (2H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.47 (4H, t), 3.11 (4H, t), 3.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.68 (1H, quintet), 6.48 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.05 (1H, s); *m/z*: 438 MH⁺; EAA: 0.213; EAA2: 0.0229; preparado empleando el compuesto 46-3, página 138 de WO 04/080980.

Ejemplo 5: 9-Ciclopentil-2-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.52-1.70 (4H, m), 1.80-1.98 (6H, m), 2.06-2.24 (7H, m), 2.57-2.69 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 4.37 (1H, m), 4.69 (1H, quintet), 6.53 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.05 (1H, s); *m/z*: 453 MH⁺; EAA: 0.0717; EAA2: 0.018; preparación: remítase a la página 137 de WO 04/080980.

5

Ejemplo 6: 9-Ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 425 MH⁺; EAA: 0.396; EAA2: 0.078; preparación: remítase al ejemplo 21 de WO 04/046120.

10

Ejemplo 7: N-{4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxifenil}metanosulfonamida

m/z: 433 MH⁺; EAA: 0.714; EAA2: 0.0307.

15

Ejemplo 8: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-2-fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

¹H-RMN: 1.51-1.61 (2H, m), 1.67-1.79 (4H, m), 1.87-2.06 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.27 (2H, m), 2.73 (2H, d), 3.67-3.75 (1H, m), 4.75 (1H, quintet), 7.46 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.76-7.79 (1H, m), 7.88 (1H, d), 8.22 (1H, s), 9.81 (1H, s); *m/z*: 468 MH⁺; EAA: 3.907; EAA2: 0.633; preparación: remítase al Método 8.

20

Ejemplo 9: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-metilbenzamida

m/z: 397 MH⁺; EAA: 0.328; EAA2: 0.0322; preparación: remítase a 128, página 90 de WO 06/021454.

25

Ejemplo 10: 9-Ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 437 MH⁺; EAA: 1.05; EAA2: 0.0194; preparación: remítase al Método 10.

30

Ejemplo 11: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]bencenosulfonamida

m/z : 389 MH^+ ; EAA: 9.65; EAA2: 0.167.

Ejemplo 12: 9-Ciclopentil-2-[[4-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

5 m/z : 443 MH^+ ; EAA: 1.17; EAA2: 0.0152.

Ejemplo 13: 9-Ciclopentil-7-metil-2-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)-sulfonil]fenil)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z : 472 MH^+ ; EAA2: 0.626; SCAA: 3.70.

10

Ejemplo 14: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)benzamida

m/z : 520 MH^+ ; EAA: 1.564; EAA2: 0.0697; preparación: remítase al Método 11.

15 **Ejemplo 15: 3-Cloro-4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

m/z : 485, 487 MH^+ ; EAA: 3.23; EAA2: 0.235; preparación: remítase al Método 12.

Ejemplo 16: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-fluoro-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)benzamida

20

m/z : 509 MH^+ ; EAA: 1.68; EAA2: 0.313; preparación: remítase al Método 13.

Ejemplo 17: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-(1-etilpiperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida

25

m/z : 501 MH^+ ; EAA: 9.24; EAA2: 2.01; preparación: remítase al Método 15.

Ejemplo 18: 2-[[2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

^1H -RMN: ($CDCl_3$) 1.62-1.69 (2H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.36 (3H, s),

30

2.58 (4H, t), 3.17 (4H, t), 3.38 (3H, s), 4.76-4.85 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.11

(1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, d); m/z : 442, 444 MH^+ ; EAA: 0.249; EAA2: 0.0148;

preparación: remítase al Método 17.

Ejemplo 19: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: (CDCl₃) 1.68-1.80 (2H, m), 1.98-2.06 (4H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s),
5 3.42 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, s),
8.84 (1H, t); m/z: 406 MH⁺; EAA: 0.504; EAA2: 0.0403.

Ejemplo 20: 9-Ciclopentil-2-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10 ¹H-RMN: 1.62-1.53 (2H, m), 1.95-1.82 (4H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.48-2.44
(3H, m), 2.64-2.59 (3H, m), 3.28 (3H, s), 3.45 (2H, t), 3.54-3.49 (2H, m), 3.78 (3H, s),
4.67 (1H, quintet), 6.24 (1H, d), 6.33 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.99 (1H, s); m/z:
452 MH⁺; EAA: 0.249; EAA2: 0.0395; preparación: remítase a la página 17 de
WO 06/021548;

15

Ejemplo 21: 9-Ciclopentil-2-[[2-etoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.30 (3H, t), 1.63-1.53 (2H, m), 1.93-1.82 (4H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.26 (3H,
s), 2.47-2.43 (2H, m), 2.63-2.60 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.43 (3H, t), 3.52-3.47 (3H, m),
20 4.05 (2H, c), 4.67 (1H, quintet), 6.24 (1H, d), 6.33 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.01
(1H, s); m/z: 466 MH⁺; EAA: 0.384; EAA2: 0.0473; preparación: remítase al Método 19.

Ejemplo 22: 9-Ciclopentil-2-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25 ¹H-RMN: 1.44-1.32 (2H, m), 1.63-1.52 (2H, m), 1.93-1.81 (6H, m), 2.02 (2H, t), 2.14-2.08
(2H, m), 2.17 (3H, s), 2.77-2.67 (3H, m), 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.66 (1H, quintet),
5.15 (1H, d), 6.13 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.98 (1H, s); m/z: 452
MH⁺; EAA: 0.317; EAA2: 0.118; preparación: remítase a la página 22 de WO 06/021548.

30 **Ejemplo 23: 9-Ciclopentil-2-([4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-etoxifenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

¹H-RMN: 1.33 (3H, t), 1.67-1.45 (6H, m), 1.94-1.80 (6H, m), 2.26-2.10 (8H, m), 2.62 (2H, t), 3.29 (3H, s), 3.63 (2H, d), 4.08 (1H, c), 4.70 (1H, quintet), 6.48 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.05 (1H, s); m/z: 480 MH⁺; EAA: 0.703; EAA2: 0.0756; preparación: remítase al Método 21.

5

Ejemplo 24: 9-Ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.64-1.54 (2H, m), 1.93-1.82 (4H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.22-2.41 (6H, m), 2.69-2.56 (2H, m), 2.82-2.76 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.68 (1H, quintet), 4.89-
10 4.83 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.56 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.04 (1H, s); m/z: 439 MH⁺; EAA: 0.151; EAA2: 0.0173; preparación: remítase al Método 23.

Ejemplo 25: 9-Ciclopentil-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-etoxifenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.34 (3H, t), 1.66-1.56 (2H, m), 1.95-1.83 (4H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.61 (2H, t), 3.29 (3H, s), 4.03 (2H, t), 4.08 (2H, c), 4.70 (1H, quintet), 6.50 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.06 (1H, s); m/z: 441 MH⁺; EAA: 0.149; EAA2: 0.0289; preparación: remítase al Método 25.

Ejemplo 26: 9-Ciclopentil-2-({2-etoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.33 (3H, t), 1.68-1.57 (4H, m), 1.95-1.83 (6H, m), 2.20-2.10 (7H, m), 2.64-2.57 (2H, m), 3.30 (3H, s), 4.07 (2H, c), 4.34-4.27 (1H, m), 4.69 (1H, quintet), 6.52 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.06 (1H, s); m/z: 467 MH⁺; EAA: 0.0509; EAA2: 0.026; preparación: remítase al Método 27.

Ejemplo 27: 9-Ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.68-1.57 (2H, m), 1.96-1.85 (4H, m), 2.23-2.11 (5H, m), 2.38-2.27 (4H, m), 2.48-2.40 (5H, m), 2.72-2.65 (3H, m), 3.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.71 (1H, quintet), 6.77 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.64 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.10 (1H, s); m/z: 466 MH⁺; EAA: 0.288; EAA2: 0.0241; preparación: remítase al Método 30.

30

Ejemplo 28: 9-Ciclopentil-2-([2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.71-1.49 (7H, m), 1.93-1.77 (6H, m), 2.15-2.04 (5H, m), 2.80 (2H, d), 3.20 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.65 (1H, quintet), 6.72 (1H, d), 6.83 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.03 (1H, s); *m/z*: 437 MH⁺; EAA: 0.0554; EAA2: 0.0143; preparación: remítase al Método 34.

Ejemplo 29: 9-Ciclopentil-7-etil-2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una solución de 2-cloro-9-ciclopentil-7-etilpurin-8-ona (Método 5) (0.1 g), 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Compuesto 46-3, página 138 en WO 04/080980) (0.16 g) y ácido 4-toluenosulfónico (0.13 g) en 2-propanol (2 mL) se calentó a 190°C durante 1h en un microondas. Tras enfriar la mezcla, se concentró al vacío y se purificó por FCC empleando 0-5% de (10:1 de MeOH:NH₃ conc. ac.) en DCM para obtener el compuesto del título (0.05 g, 31%) como una espuma de color amarillo pálido; ¹H-RMN: (CDCl₃) 1.34 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.60 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.87 (2H, c), 3.89 (3H, s), 4.81 (1H, tt), 6.55 (1H, dd), 6.57 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 453; EAA: 0.220; EAA2: 0.0538.

El procedimiento descrito para el Ejemplo 29 se repitió empleando la anilina apropiada y 2-cloro-9-ciclopentil-7-etilpurin-8-ona (Método 5). Los compuestos sintetizados de este modo se ilustran a continuación como los Ejemplos 30 a 34, y los materiales de partida de la anilina necesarios indicados. El Ejemplo 30 se purificó además por RPHPLC y el Ejemplo 32 se purificó además por cromatografía flash en sílice, eluyendo con 30-50% de EtOAc en isohexano.

Ejemplo 30: 9-Ciclopentil-7-etil-2-([2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: (CDCl₃) 1.34 (3H, t), 1.69 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.01 (6H, m), 2.27 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.88 (5H, m), 4.26 (1H, tt), 4.82 (1H, tt), 6.52

(1H, dd), 6.53 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d); m/z : 467 MH^+ ; EAA: 0.0913; EAA2: 0.0108; preparación: remítase a la página 137 de WO 04/080980.

Ejemplo 31: 4-[(9-Ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-

5 **metoxi-N-metilbenzamida**

^1H -RMN: (CDCl₃) 1.36 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.03 (4H, m), 2.33 (2H, m), 3.03 (3H, d), 3.90 (2H, c), 3.99 (3H, s), 4.84 (1H, tt), 6.08 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.56 (1H, d); m/z : 411 MH^+ ; EAA: 0.371; EAA2: 0.0164; preparación: remítase a I28, página 90 de WO 06/021454.

10

Ejemplo 32: 9-Ciclopentil-7-etil-2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

^1H -RMN: (CDCl₃) 1.37 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.04 (4H, m), 2.32 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.92 (2H, c), 4.02 (3H, s), 4.85 (1H, tt), 7.39 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.76 (1H, d); m/z : 432 MH^+ ; EAA: 1.33; EAA2: 0.0245; preparación: remítase al ejemplo 146, página 146 de WO 99/64415.

15

Ejemplo 33: 4-[(9-Ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

^1H -RMN: (CDCl₃) 1.69 (3H, m), 1.87 (2H, dddd), 2.01 (6H, m), 2.30 (7H, m), 2.73 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.28 (1H, dddd), 4.76 (2H, s), 4.81 (1H, tt), 6.52 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 7.35 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.20 (1H, d); m/z : 495 MH^+ ; EAA: 0.398; EAA2: 0.0382; preparación: remítase al fragmento 4, página 44 de WO 06/018220.

20

25 **Ejemplo 34: 4-[(9-Ciclopentil-7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]bencenosulfonamida**

^1H -RMN: 1.26 (3H, t), 1.68 (2H, m), 1.97 (4H, m), 2.23 (2H, m), 3.86 (2H, c), 4.76 (1H, tt), 7.13 (2H, s), 7.71 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.28 (1H, s), 9.76 (1H, s); m/z : 403; EAA: 1.04; EAA2: 0.0963.

30

El procedimiento descrito para el Ejemplo 29 se repitió empleando la anilina apropiada y 2-(2-cloro-9-ciclopentil-8-oxo-purin-7-il)acetonitrilo (Método 6) en vez de 2-cloro-9-

195

ciclopentil-7-etilpurin-8-ona (Método 5) para obtener los compuesto de los Ejemplos 35 a 38. Los materiales de partida de la anilina necesarios se pueden preparar como se indica. La purificación adicional del Ejemplo 35 y el Ejemplo 36 fue por recristalización en éter dietílico y para el Ejemplo 37 por cristalización en EtOAc/ isohexano.

5

Ejemplo 35: [9-Ciclopentil-2-({2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il]acetonitrilo

¹H-RMN: (CDCl₃) 1.36 (3H, t), 1.60 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.04 (6H, m), 2.17 (2H, ddd), 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.90 (2H, c), 3.99 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.85
10 (1H, tt), 5.91 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.56 (1H, d);
m/z: 479 MH⁺; EAA: 0.0479; EAA2: 0.00857; preparación: remítase a la página 137 de
WO 04/080980.

Ejemplo 36: (9-Ciclopentil-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)acetonitrilo

¹H-RMN: (CDCl₃) 1.70 (2H, m), 2.01 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.61 (4H, m), 3.19 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.80 (1H, tt), 6.54 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, d); *m/z*: 464 MH⁺; EAA: 0.217; EAA2: 0.0216; preparación: remítase al compuesto 46-3, página 138 de WO 04/080980.

20

Ejemplo 37: 4-{{7-(Cianometil)-9-ciclopentil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il}amino}-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

m/z: 506 MH⁺; EAA: 0.501; EAA2: 0.0834; preparación: remítase al fragmento 4, página 44 de WO 06/018220.

25

Ejemplo 38: 4-{{7-(Cianometil)-9-ciclopentil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il}amino}bencenosulfonamida

m/z: 414 MH⁺; EAA: 1.51; EAA2: 0.131.

Ejemplo 39: 2-Fluoro-4-[(9-isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

30

4-Amino-2-fluoro-*N*-(1-metil-4-piperidil)benzamida (Método 8, 0.11 g) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0.1 g) se agregaron a una mezcla agitada de 2-cloro-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (Método 42, 75 mg) en *n*-butanol (0.5 mL) e isopropanol (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 180°C durante 10 min en un microondas. La mezcla se introdujo en una columna SCX-3 y se lavaron con MeOH. La columna se eluyó con NH₃ 2M en MeOH. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron al vacío. De una purificación adicional por RPHPLC se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0.09 g, 42%); *m/z*: MH⁺ 442; EAA2: 2.455.

El procedimiento descrito para el Ejemplo 39 se repitió empleando la anilina apropiada y 2-cloro-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona (Método 42). Los compuestos sintetizados de esta forma se ilustran a continuación como los Ejemplos 40 a 48.

Ejemplo 40: 4-[(9-Isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

m/z: 454 MH⁺; EAA2: 0.338.

Ejemplo 41: 4-[(9-Isopropil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)amino]-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

m/z: 371 MH⁺; EAA2: 7.126.

Ejemplo 42: 9-Isopropil-2-([2-metoxi-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

m/z: 427 MH⁺; EAA2: 0.0688.

Ejemplo 43: 9-Isopropil-2-([2-metoxi-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

m/z: 413 MH⁺; EAA2: 0.115.

Ejemplo 44: 9-Isopropil-2-([2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

m/z: 412 MH⁺; EAA2: 0.119.

Ejemplo 45: 2-[[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]amino]-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.109.

5

Ejemplo 46: 2-[[2-Etoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.144.

10

Ejemplo 47: 9-Isopropil-2-[[2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 411 MH⁺; EAA: 5.65.

15

Ejemplo 48: 9-Isopropil-2-[[2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 426 MH⁺; EAA2: 0.136.

Ejemplo 49: Ácido 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxibenzoico

20

Se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1.42 g) a 2-cloro-9-ciclopentil-7-metil-purin-8-ona (Método 4, 0.95 g) y 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (0.68 g) en 4-metil-2-pentanol (15 mL). La suspensión resultante se calentó a 160°C durante 1h en un reactor de microondas. La mezcla cruda se agitó posteriormente en NaOH ac. 2M (45 mL) y se calentó a reflujo durante 16h. Posteriormente la mezcla se concentró al vacío, se agregó EtOH (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1h. Posteriormente la mezcla se concentró al vacío y luego se diluyó con agua (150 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Se agregó ácido acético (20 mL) lentamente, posteriormente la mezcla se dejó enfriar hasta t.a. El sólido que se formó se separó por filtración y posteriormente se lavó con agua seguida de éter dietílico. El sólido se secó con P₂O₅ para obtener el

compuesto del título (2.59 g, 60%) como un sólido beis; ¹H-RMN: 1.67 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.20 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.75 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.94 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.48 (1H, d); m/z: MH⁺ 384; EAA2: 0.0724.

30

Ejemplo 50: 9-Ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Se agregó hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) (0.083 g, 0.22 mmol) a una suspensión de ácido 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxibenzoico (Ejemplo 49, 0.077 g) en trietilamina (0.040 g) y DMA (1.00 mL), a t.a. Pasados 20 min, se agregó 1-metilpiperazina (0.030 g) y la mezcla se agitó durante 16h. La mezcla se diluyó posteriormente con MeOH (1.0 mL) y luego NaOH ac. 0.5 M (20 mL). El sólido que se formó se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío con P₂O₅ para obtener el compuesto del título (0.072 g, 77 %)

10 como un sólido beis; ¹H-RMN: 1.64 (2H, m), 1.92 (4H, m), 2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (4H, s), 3.30 (3H, s), 3.52 (4H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.99 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 466; EAA2: 0.0603.

15 El procedimiento descrito para el Ejemplo 50 se repitió empleando la amina apropiada y ácido 4-[(9-ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxibenzoico (Método 49), salvo con una purificación adicional por RPHPLC. Los compuestos sintetizados de esta forma se enumeran a continuación como los Ejemplos 51 a 69. En la síntesis de los Ejemplos 68 y 69, el compuesto pirrolidínico apropiado se protegió con un grupo protector *tert*-butoxicarbonilo (BOC) durante el procedimiento y, tras conseguir el acoplamiento, el grupo BOC se eliminó empleando condiciones estándares con las que

20 estarán familiarizados los expertos en la materia, empleando ácido trifluoroacético (TFA) y agua.

Ejemplo 51: 9-Ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-[(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)carbonilo]fenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

¹H-RMN: 1.43 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.25 - 3.40 (8H, m), 3.50 (4H, s), 3.90 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.31 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 549; EAA2: 0.148.

30

Ejemplo 52: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxibenzamida

¹H-RMN: 1.67 (2H, m), 1.98 (6H, m), 2.20 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.03 (2H, t), 4.75 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.37 (1H, t), 8.41 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 491; EAA2: 0.0412.

- 5 **Ejemplo 53: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-[1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-3-metoxi-N-metilbenzamida**
m/z: 522 MH⁺; EAA2: 0.231.

- 10 **Ejemplo 54: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxi-N-metilbenzamida**
¹H-RMN: 1.70 (4H, m), 1.93 (4H, m), 2.00-2.30 (10H, m), 2.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d); *m/z*: 482 MH⁺; EAA2: 0.0362.

- 15 **Ejemplo 55: 9-Ciclopentil-2-[(4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil)-2-metoxifenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**
m/z: 480 MH⁺; EAA2: 0.0175.

- 20 **Ejemplo 56: 9-Ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**
m/z: 520 MH⁺; EAA2: 0.0676.

- 25 **Ejemplo 57: 9-Ciclopentil-2-[(2-metoxi-4-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]amino)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**
m/z: 510 MH⁺; EAA2: 0.0356

- 30 **Ejemplo 58: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-[4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxibenzamida**
m/z: 508 MH⁺; EAA2: 0.136.

- Ejemplo 59: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida**

m/z : 524 MH^+ ; EAA2: 0.0745.

Ejemplo 60: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-metoxibenzamida

5 m/z : 494 MH^+ ; EAA2: 0.114.

Ejemplo 61: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-metoxibenzamida

m/z : 480; EAA2: 0.0536.

10

Ejemplo 62: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxibenzamida

m/z : 468 MH^+ ; EAA2: 0.0509.

15 **Ejemplo 63: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida**

m/z : 494 MH^+ ; EAA2: 0.0664.

Ejemplo 64: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida

20

m/z : 509 MH^+ ; EAA2: 0.0611.

Ejemplo 65: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida

25

^1H -RMN: 1.63 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.99 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d); m/z : 411 MH^+ ; EAA2: 0.027.

Ejemplo 66: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-amino]-3-metoxi-N-(4-pirrolidin-1-ilbutil)benzamida

30

m/z : 508 MH^+ ; EAA2: 0.132.

Ejemplo 67: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxibenzamida

¹H-RMN: 1.67 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.46 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.75 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, t), 8.40 (1H, d); m/z: 454 MH⁺; EAA2: 0.119.

Ejemplo 68: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]benzamida

m/z: 452 MH⁺; EAA2: 0.0653.

10

Ejemplo 69: 4-[(9-Ciclopentil-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)amino]-3-metoxi-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida

¹H-RMN: 1.67 (3H, m), 1.96 (5H, m), 2.20 (2H, m), 2.64-3.04 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.32 (1H, m), 4.75 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.39 (1H, d); m/z: 452 MH⁺; EAA2: 0.0413.

15

Ejemplo 70: 2-[[2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-7-metil-9-piperidin-4-il-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20 Se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0.304 g) a una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-cloro-7-metil-9-piperidin-4-il-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Método 38, 0.176 g) y 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Compuesto 46-3, página 138 en WO 04/080980, 0.089 g) en 4-metil-2-pentanol (3 mL). La suspensión resultante se calentó a 160°C durante 1h en un microondas. La solución enfriada se decantó y el

25 residuo se purificó por RPHPLC para obtener el compuesto del título como una goma marrón (0.142 g, 57 %); ¹H-RMN: 1.94 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.60 (oculto, m), 3.12 (6H, m), 3.35 (oculto, m), 3.85 (3H, s), 4.52 (1H, m), 6.52 (1H, m), 6.66 (1H, d), 7.12 (2H, d), 7.40 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.11 (1H, s); m/z: MH⁺ 453; EAA2: 5.36.

30 El procedimiento descrito para el Ejemplo 2 se repitió empleando la anilina apropiada y 2-cloro-9-ciclopentil-7-metilpurin-8-ona (Método 4) con 4-metil-2-pentanol como solvente con calentamiento microondas durante 15 min, salvo que la purificación fue por

- 83 -

cromatografía básica en fase inversa o cromatografía de capa fina preparativa. De estos procedimientos se obtuvieron los compuestos de los siguientes Ejemplos 71 a 80:

Ejemplo 71: 2-[(4-Benzoilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-

5 **ona**

m/z: 414 MH⁺; EAA2: 0.586.

Ejemplo 72: 2-[(3-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10

m/z: 429 MH⁺; EAA2: 0.027.

Ejemplo 73: 9-Ciclopentil-2-[[4-(2-hidroxietil)fenil]amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 354 MH⁺; EAA2: 0.106.

15

Ejemplo 74: 9-Ciclopentil-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 368 MH⁺; EAA2: 0.0291.

20 **Ejemplo 75: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[(4-fenoxifenil)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

m/z: 402 MH⁺; EAA2: 0.523.

Ejemplo 76: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25

m/z: 377 MH⁺; EAA2: 0.0183.

Ejemplo 77: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[(4-piperidin-1-ilfenil)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

30

m/z: 393 MH⁺; EAA2: 0.109.

103

Ejemplo 78: 2-[(4-Bencilfenil)amino]-9-ciclopentil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

m/z: 400 MH⁺; EAA2: 0.195.

5 **Ejemplo 79: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

m/z: 376 MH⁺; EAA2: 0.0452.

10 **Ejemplo 80: 9-Ciclopentil-7-metil-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona**

m/z: 395 MH⁺; EAA2: 0.14.

Método 1: 2-Cloro-N-ciclopentil-5-nitropirimidin-4-amina

Se agregó ciclopentilamina (9.9 mL) en EtOAc (100 mL) gota a gota en 30 min a una
15 solución agitada y enfriada (baño de hielo) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (19.4 g) y
DIPEA (17.8 mL) en EtOAc seco (100 mL). La mezcla se dejó calentar hasta t.a. y
posteriormente se agitó durante 16h. La mezcla se lavó con agua, ácido cítrico 1M,
NaHCO₃ sat. ac. y posteriormente se secó (MgSO₄). Tras concentrar al vacío se obtuvo el
compuesto del título (24.9 g, 100%) como un sólido rojo pardo; ¹H-RMN: 1.50-1.80 (6H,
20 m), 2.00 (2H, m), 4.50 (1H, m), 8.60 (1H, d), 9.01 (1H, s); m/z: MH⁺ 243, 245 (1 × Cl).

Método 2: 2-Cloro-N-ciclopentilpirimidin-4,5-diamina

Una solución de 2-cloro-N-ciclopentil-5-nitropirimidin-4-amina (Método 1) (1.95 g) en
EtOAc (10 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de cloruro de estaño (II)
25 dihidrato (7.22 g) en EtOAc (10 mL) calentada a 50°C. La velocidad de adición se controló
para mantener la temperatura de la mezcla inferior a 60°C. La mezcla se agitó
posteriormente a 60°C durante 1.5h, luego se enfrió en hielo y se agregó NH₃ conc. ac.
lentamente hasta que se basificó. El sólido formado se filtró y se lavó con EtOAc, el
filtrado y el solvente del lavado combinados se lavaron con agua, solución acuosa saturada
30 de cloruro sódico, se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó para obtener el compuesto
del título como una goma violeta (1.5 g, 88%); ¹H-RMN: 1.48 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.70

- 85 -

(2H, m), 1.98 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.92 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.37 (1H, s); m/z : MH^+ 213, 215 (1 $\times$ Cl).

Método 3: 2-Cloro-9-ciclopentil-7H-purin-8-ona

- 5 Se agregó cloroformato de fenilo (21.1 g) gota a gota en 20 min a una suspensión enfriada (baño de hielo) de 2-cloro-*N*-ciclopentilpirimidin-4,5-diamina (Método 2) (19.1 g) y $NaHCO_3$ (22.7 g) en una mezcla de EtOAc (250 mL) y agua (100 mL). Tras agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta t.a. en 30 min, y posteriormente se calentó a 70°C durante 1.5h. Tras enfriar a t.a., se agregó EtOAc (300 mL), la fase orgánica se
- 10 separó y se lavó con HCl 1M seguido de $NaHCO_3$ sat. ac. Posteriormente, la solución se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Tras purificar por FCC, empleando un gradiente de 0-50% de EtOAc en DCM se obtuvo el compuesto del título (12.4g, 57%) como un sólido blanquecino; ^1H -RMN: 1.63 (2H, m) 1.93 (4H, m), 2.10 (2H, m), 4.70 (1H, m), 8.11 (1H, s) 11.60 (1H, s); m/z : MH^+ 237, 239 (1 $\times$ Cl).

15

Método 4: 2-Cloro-9-ciclopentil-7-metilpurin-8-ona

- Se agregó yodometano (0.86 mL) de una vez a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-cloro-9-ciclopentil-7H-purin-8-ona (Método 3) (3.0 g) en DMA (30 mL). Se agregó NaH (0.55 g) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 5-10°C durante 3h. Posteriormente,
- 20 se agregó hielo cuidadosamente a la mezcla seguido de agua (150 mL) y la mezcla se agitó posteriormente con isohexano (30 mL). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y posteriormente isohexano, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3.15 g, 99%) como un sólido blanco; ^1H -RMN: 1.65 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.12 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.73 (1H, m), 8.33 (1H, s); m/z : MH^+ 253, 255 (1 $\times$ Cl).

25

Método 5: 2-Cloro-9-ciclopentil-7-etilpurin-8-ona

- Se agregó yodoetano (0.86 mL) de una vez a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-cloro-9-ciclopentil-7H-purin-8-ona (Método 3, 1.2 g) en DMA (10 mL). Se agregó NaH (0.22 g) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 5-10°C durante 3h, posteriormente a
- 30 20°C durante 16h más. Posteriormente, se agregó hielo cuidadosamente a la mezcla seguido de agua (50 mL) y la mezcla se agitó posteriormente con isohexano (10 mL). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y posteriormente

isohexano, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1.01 g, 75%) como un sólido blanco; $^1\text{H-RMN}$: 1.24 (3H, t), 1.63 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.12 (2H, m), 3.88 (2H, c), 4.74 (1H, m), 8.40 (1H, s); m/z : MH^+ 267, 269 ($1 \times \text{Cl}$).

5 **Método 6: 2-(2-Cloro-9-ciclopentil-8-oxo-purin-7-il)acetonitrilo**

Se agregó 2-bromoacetonitrilo (0.66 mL) de una vez a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-cloro-9-ciclopentil-7H-purin-8-ona (Método 3, 1.2 g) en DMA (10 mL). Se agregó NaH (0.22 g) posteriormente en porciones y la mezcla resultante se agitó a 5-10°C durante 3h, posteriormente a 20°C durante 16h más. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 5-10°C. Posteriormente, se agregaron 2-bromoacetonitrilo (0.33 g) y NaH (0.11 g), la mezcla se agitó a t.a. durante 3h más. Posteriormente, se agregó hielo cuidadosamente a la mezcla seguido de agua (50 mL) y la mezcla se agitó posteriormente con isohexano (10 mL). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y posteriormente isohexano, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1.32 g, 95%) como un sólido blanco; $^1\text{H-RMN}$: 1.65 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.12 (2H, m), 4.75 (1H, m), 5.15 (2H, s), 8.49 (1H, s); m/z : MH^+ 278, 280 ($1 \times \text{Cl}$).

Método 7: 2-Fluoro-N-(1-metil-4-piperidil)-4-nitrobenzamida

Se combinaron ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico (3 g), 4-amino-1-metilpiperidina (2.03 g), HATU (6.77 g), DIPEA (8.5 mL) y DMF (30 mL) y se agitaron a t.a. durante 18h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM (200 mL) y agua (100 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM (100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Tras purificar por FCC, empleando un gradiente de 0-5% (de amoníaco 2M en MeOH) en DCM se obtuvo el compuesto del título (2.67 g, 59%) como un sólido amarillo; $^1\text{H-RMN}$: 1.53 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.26 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.74 (1H, m), 7.72 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.54 (1H, d); m/z : MH^+ 282.

Método 8: 4-Amino-2-fluoro-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

30 Se combinaron 2-fluoro-N-(1-metil-4-piperidil)-4-nitrobenzamida (Método 7) (1.62 g), Pd-sobre-C (0.16 g) y MeOH (50 mL) y se agitaron a 25°C en atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 bar durante 16h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para

- 87 -

obtener un sólido marrón que se recrystalizó con 5% de MeOH en DCM. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0.56 g, 39%) como un sólido marrón claro; ¹H-RMN: 1.74 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.09 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.97 (1H, m), 5.89 (2H, s), 6.30 (1H, m), 6.39 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.67 (1H, s), 9.11 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 252.

Método 9: (3-Metoxi-4-nitrofenil)pirrolidin-1-ilmetanona

Se agregó pirrolidina (2.45 mL) en THF (5 mL) en 10 min a una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo (5.3 g) y DIPEA (5.14 mL) en THF (25 mL). La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante 16h y posteriormente se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (150 mL), y se lavó secuencialmente con agua (3 x 20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). La solución se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título (5.9 g, 96%) como un sólido marrón después de dejarla reposar; ¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃) 1.90-2.04 (4H, m), 3.40 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.99 (3H, s), 7.10-7.14 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.85 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 251.

Método 10: (4-Amino-3-metoxifenil)pirrolidin-1-ilmetanona

Se agregó Pd-sobre-C (0.58 g) a una solución de (3-metoxi-4-nitrofenil)pirrolidin-1-ilmetanona (Método 9) (5.8 g) en EtOH (150 mL) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 bar durante 16h. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5.9 g, ~100%) como una goma marrón; ¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃) 1.90 (4H, m), 3.58 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.45 (4H, m), 6.64 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.09 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 221.

Método 11: 4-Amino-3-metoxi-N-[(3-endo)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il]benzamida

Se agregó HATU (12.55 g) en porciones a una mezcla enfriada (baño de hielo) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (5.02 g), endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (5.1 g) y DIPEA (10.4 mL) en DMF (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18h, posteriormente el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se repartió entre EtOAc

- 88 -

(200 mL) y Na_2CO_3 sat. ac. (3×50 mL), posteriormente las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3×50 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para obtener un aceite (14 g). El aceite se purificó por SCX-2, se lavó con agua seguida de MeOH, posteriormente eluyendo con NH_3 3.5M -
5 MeOH para obtener el material semisólido. Tras recrystalizar con éter dietílico se obtuvo el compuesto del título (4.84 g, 53%) como un sólido marrón; $^1\text{H-RMN}$: 0.88-0.96 (1H, d), 1.38-1.50 (3H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, d), 3.82 (3H, s), 4.22-4.38 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.58-6.62 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.60-7.64 (1H, d); m/z : MH^+ 304.

10

Método 12: 4-Amino-3-cloro-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Se agregó HATU (6.3 g) en porciones a una mezcla enfriada (baño de hielo) de ácido 4-amino-3-clorobenzoico (2.57 g), 4-amino-N-metilpiperidina (1.88 g) y DIPEA (5.2 mL) en DMF (50 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 18h y posteriormente se concentró al
15 vacío. El residuo se diluyó con NaHCO_3 sat. ac. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4×50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2×75 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para obtener una goma. Tras recrystalizar con éter dietílico, se obtuvo el compuesto del título (1.78g, 44% de rendimiento) como un sólido marrón claro; $^1\text{H-RMN}$: 1.57-1.70 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, d), 3.15-3.50 (4H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 5.85 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, d), 7.55-7.60 (1H, dd), 7.75 (1H, s), 7.94-8.00 (1H, d); m/z : MH^+ 268.

20

Método 13: 4-Amino-3-fluoro-N-[(3-endo)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il]benzamida

Se agitaron ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (5.0 g), HATU (13.5 g) y DIPEA (18.5 mL) juntos en DMA anhidro (100 mL) durante 25 min. Se agregó *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]-nonan-3-ona (5.5 g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se semipurificó por SCX-2 lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 2M/MeOH. Tras purificar además por FCC empleando 0-
30 10% (de NH_3 2M/MeOH) en DCM se obtuvo el compuesto del título (5.7 g, 61%) como un sólido blanco después de recrystalizar con EtOAc; $^1\text{H-RMN}$: 0.91 (m, 2H), 1.42 (m,

3H), 1.90 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.60 (s a, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.70 (d, 1H); m/z : MH^+ 292.

Método 14: 2,5-Difluoro-N-(1-metil-4-piperidil)-4-nitrobenzamida

- 5 Una mezcla de ácido 1,5-difluoro-4-nitrobenzoico (1 g), 4-amino-1-metilpiperidina (0.62 g), HATU (2.05 g), DIPEA (2.57 mL) y DMF (10-mL) se agitó a t.a. durante 18h y se concentró posteriormente al vacío. El material resultante se repartió entre DCM y HCl ac. 2M, ambas fases se introdujeron en una columna SCX-2 y se lavaron con MeOH, posteriormente se eluyeron con NH_3 2M en MeOH. El material obtenido se purificó por
- 10 FCC, empleando un gradiente de 0-5% (de NH_3 2M en MeOH) en DCM para obtener el compuesto del título (0.63 g, 43%) como un sólido amarillo; ^1H -RMN: 1.53 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.59 (d, 1H); m/z : MH^+ 300.

15 **Método 15: 4-Amino-2,5-difluoro-N-(1-metil-4-piperidil)benzamida**

- Se combinaron 2,5-difluoro-N-(1-metil-4-piperidil)-4-nitrobenzamida (Método 14, 0.63 g), Pd-sobre-C (0.07 g) y MeOH (50 mL) y se agitaron a 25°C en atmósfera de hidrógeno a una presión de 3 bar durante 16h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0.55 g, 97%) como un sólido
- 20 amarillo; ^1H -RMN: ($CDCl_3$) 1.58 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.47 (m, 2H), 7.71 (m, 1H); m/z : MH^+ 270.

Método 16: 1-(3-Cloro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina

- Una solución de 2-cloro-4-fluoronitrobenzoceno (4.3 g), 1-metilpiperazina (2.99 mL) y
- 25 DIPEA (5.55 mL) en THF (100 mL) se calentó a reflujo durante 16h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y el residuo se purificó por FCC eluyendo inicialmente con DCM seguido de 2.5-10% de MeOH en DCM. De este modo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo; m/z : MH^+ 256.

30 **Método 17: 2-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina**

Una mezcla de 1-(3-cloro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (Método 16, 6.2 g), ácido acético glacial (200 mL) y hierro en polvo (6.77 g) se agitó a t.a. durante 1h, posteriormente a

- 90 -

75°C durante 1h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se mezcló con agua y se filtró. El filtrado se basificó posteriormente hasta pH 12 y se filtró a través de tierra diatomácea, lavando con DCM y MeOH. El filtrado se extrajo con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Tras purificar por FCC eluyendo inicialmente con DCM seguido de 2-20% de MeOH en DCM, se obtuvo el compuesto del título (4.4 g, 80%) como un aceite marrón; $^1\text{H-RMN}$: 2.20 (3H, s), 2.42 (4H, m), 2.94 (4H, m), 4.78 (2H, s), 6.72 (2H, m), 6.78 (2H, s); m/z : MH^+ 226.

Método 18: 1-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1,4-diazepán

Se agregó 1-metilhomopiperazina (2.82 mL) a una solución agitada de 2-etoxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (3.5 g) y DIPEA (6.54 mL) en DMA (17.5 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 4h, se diluyó posteriormente con agua (75 mL) y se extrajo con DCM (3 × 150 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 × 75 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5.0 g, 95%) como una goma; $^1\text{H-RMN}$: 1.37 (3H, t), 1.94-1.87 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.57 (2H, t), 3.66-3.63 (2H, m), 4.18 (2H, c), 6.27 (1H, d), 6.42 (1H, dd), 7.87 (1H, d); m/z : MH^+ 280.

Método 19: 2-Etoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina

Una suspensión de 1-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1,4-diazepán (Método 18, 5 g) y Pd-sobre-C (0.25 g) en EtOH (50 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16h. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se purificó por SCX eluyendo con NH_3 7M/MeOH para obtener el compuesto del título (3.76 g, 84 %) como una goma marrón; $^1\text{H-RMN}$: 1.25 (3H, t), 1.79 (2H, quintet), 2.19 (3H, s), 2.41-2.37 (2H, m), 2.54-2.50 (2H, m), 3.34-3.16 (6H, m), 4.02-3.83 (2H, m), 6.02 (1H, d), 6.16 (1H, s), 6.44 (1H, d); m/z : MH^+ 250.

Método 20: 1-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

Se agregó 4-(dimetilamino)piperidina (2.89 g) a una solución agitada de 2-etoxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (3.79 g) y DIPEA (7.1 mL) en DMA (17.5 mL). La mezcla se calentó posteriormente hasta 100 °C durante 4h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y se purificó por SCX eluyendo con NH_3 7M/MeOH para obtener el compuesto del título

(6.10 g, 102 %) como un sólido amarillo; $^1\text{H-RMN}$: 1.39 (5H, m), 1.82 (2H, d), 2.19 (6H, s), 2.36 (1H, m), 2.96 (2H, t), 4.00 (2H, d), 4.19 (2H, c), 6.50 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 7.86 (1H, d); m/z : MH^+ 294.

5 **Método 21: 1-(4-Amino-3-etoxifenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina**

Se agitaron 1-(3-etoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (Método 20, 6 g) y Pd-sobre-C (0.25 g) en EtOH en atmósfera de hidrógeno con una presión de 1 bar a t.a. durante 16h. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5.2 g, 97%) como una goma violeta; $^1\text{H-RMN}$: 1.06 (2H, t), 1.32 (3H, t), 1.54-1.42 (2H, m), 1.80 (2H, d), 2.16-2.07 (1H, m), 2.19 (6H, s), 3.50-3.36
10 (2H, m), 3.97 (2H, c), 4.23-4.10 (2H, m), 6.30 (1H, d), 6.47 (1H, d), 6.52 (1H, d); m/z : MH^+ 264.

Método 22: 3-(3-Metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpirrolidina

15 Se agregaron 1-metilpirrolidin-3-ol (4.96 g) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (2.26 g) a una mezcla agitada de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (6.00 g) en tolueno (25 mL) y KOH (5.90 g) en agua (25 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 18h y posteriormente se diluyó con agua helada (250 mL), EtOAc (400 mL) y tolueno (100 mL). Se separaron las fases. La porción orgánica se lavó con agua (200 mL), solución acuosa saturada de
20 cloruro sódico y posteriormente se secó (MgSO_4). Tras concentrar al vacío y purificar por FCC empleando 0-10% de MeOH en DCM, se obtuvo el compuesto del título (7.70 g, 87 %) como una goma amarilla; $^1\text{H-RMN}$: 1.78 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.91 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.62 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 7.95 (1H, d); m/z : MH^+ 253.

25

Método 23: 2-Metoxi-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxianilina

Una suspensión de 3-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpirrolidina (Método 22, 7.6 g) y Pd-sobre-C (0.70 g) en EtOH (150 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4h. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se concentró al vacío para obtener el
30 compuesto del título (6.50 g, 97%) como un líquido rojo pálido; $^1\text{H-RMN}$: 1.72 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.73

(3H, s), 4.23 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.21 (1H, dd), 6.39 (1H, d), 6.52 (1H, d); m/z : MH^+ 223.

Método 24: 2-(3-Etoxi-4-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina

- 5 Se agregó a N,N-dimetiletanolamina (5.02 mL) una mezcla de 2-etoxi-4-fluoro-1-nitrobenceno (4.63 g) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (1.61 g) en tolueno (20 mL) y 25% p/v de KOH ac. (20 mL). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 16h y se vertió posteriormente sobre agua helada (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y solución
- 10 acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Tras purificar por FCC empleando 5-10% (de NH₃ 2M en MeOH) en DCM se obtuvo el compuesto del título (3.50 g, 55%) como una goma amarilla; ^1H -RMN: 1.35 (3H, t), 2.23 (6H, s), 2.65 (2H, t), 4.20 (4H, m), 6.66 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.92 (1H, d); m/z : MH^+ 255.

15

Método 25: 4-(2-Dimetilaminoetoxi)-2-etoxianilina

- Una suspensión de 2-(3-etoxi-4-nitrofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (Método 24, 3.5 g) y Pd-sobre-C (0.25 g) en EtOH (35 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16h. La mezcla se filtró posteriormente y el filtrado se concentró al vacío para obtener el
- 20 compuesto del título (3.0 g, 97%) como un sólido violeta; ^1H -RMN: 1.33 (3H, t), 2.21 (6H, s), 2.57 (2H, t), 3.24-3.34 (s a, 2H), 3.91 (2H, t), 3.98 (2H, c), 6.29 (1H, d), 6.44 (1H, d), 6.54 (1H, d); m/z : MH^+ 225.

Método 26: 4-(3-Etoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Método 24 empleando N-metil-4-piperidinol en vez de N,N-dimetiletanolamina para obtener el compuesto del título (4.72 g, 67 %) como una goma amarilla; ^1H -RMN: 1.35 (3H, t), 1.71-1.62 (2H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 2.20 (5H, m), 2.61 (2H, m), 4.20 (2H, c), 4.58 (1H, sep.), 6.68 (1H, dd), 6.76 (1H, d), 7.90 (1H, d); m/z : MH^+ 281.

30

Método 27: 2-Etoxi-4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]anilina

2/2

- 93 -

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al Método 25 sustituyendo 2-(3-etoxi-4-nitrofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (Método 24) por 4-(3-etoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina (Método 26) para obtener el compuesto del título (3.94 g, 93 %) como una goma violeta; ¹H-RMN: 1.32 (3H, t), 1.62-1.52 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 2.20-2.06 (5H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 3.96 (2H, c), 4.12-4.03 (1H, m), 4.21 (2H, s), 6.33-6.28 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.53 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 251.

Método 28: 1-[(*E*)-2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)etenil]-4-metilpiperazina

Se disolvió 2-metoxi-4-metil-1-nitrobenceno (12 g) en *N,N,N',N'*-tetrametil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]metanodiamina (reactivo de Brederick, 30 mL) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 18h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en *i*PrOH (30 ml). Se agregó *N*-metilpiperazina (14.4 g), posteriormente la mezcla se calentó hasta 110°C durante 6h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y el residuo se recrystalizó con DME (220 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. El sólido se recrystalizó en DME, se filtró y lavó con DME frío y éter dietílico. El filtrado se concentró para precipitar una segunda fracción de producto que se combinó con la fracción inicial para obtener el compuesto del título (5.34 g, 27%) como un sólido; ¹H-RMN: (300 MHz) 2.21 (3H, s), 2.36 (4H, t), 3.22 (4H, t), 3.89 (3H, s), 5.37 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76 (1H, d).

Método 29: 1-[2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)etil]-4-metilpiperazina

Se agregó triacetoxiborohidruro sódico (3.23g) a una solución agitada de 1-[(*E*)-2-(3-metoxi-4-nitrofenil)etenil]-4-metilpiperazina (Método 28, 2.77 g) en DME (50 mL) y ácido acético glacial (2.6 mL). Pasadas 3h, la mezcla se concentró al vacío y se agregó Na₂CO₃ ac. 2M. Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguida de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron (MgSO₄). Tras purificar por columna SCX-2, lavar con agua y MeOH y después eluir con NH₃ 7M/MeOH se obtuvo el compuesto del título (2.2g, 79%) como un sólido; ¹H-RMN: (300 MHz) 2.17 (3H, s), 2.35 (4H, s), 2.48 (4H, s), 2.55 (2H, t), 2.81 (2H, t), 3.91 (3H, s), 6.97 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.79 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 280.

Método 30: 2-Metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]anilina

2/3

- 94 -

Una suspensión de 1-[2-(3-metoxi-4-nitrofenil)etil]-4-metilpiperazina (Método 29, 2.2 g) y Pd-sobre-C (0.3 g) en EtOAc (50 mL) y EtOH (50 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4h. La mezcla se filtró posteriormente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1.7g, 87%) como un aceite incoloro; ¹H-RMN: (300 MHz) 2.17 (3H, s), 2.24-2.63 (12H, m), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.52 (2H, m), 6.70 (1H, s); m/z: MH⁺ 250.

Método 31: 4-[3-Metoxi-4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de bencilo

Se agregó Pd(PPh₃)₄ (0.66 g) a 4-(trifluorometilsulfonilo)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de bencilo (*Tetrahedron Lett.* 2000, 41(19), 3705) (17.1 g) y éster pinacólico de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metoxifenilborónico (en el Ejemplo 1 de WO 00/017202, página 67) (10.2 g) en una mezcla de DME (210 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (210 mL). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 16h, posteriormente se enfrió y diluyó con agua (200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 × 250 mL, 1 × 350 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Tras purificar por FCC empleando de 20:80 a 30:70 de EtOAc-isohehexano, para obtener el compuesto del título (11.81 g, 95%) como un líquido amarillo pálido; ¹H-RMN: 1.47 (9H, s), 2.46-2.48 (2H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.13-6.17 (1H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.32-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, d), 7.85 (1H, s); m/z: MH⁺ 439.

Método 32: N-[2-Metoxi-4-(4-piperidil)fenil]carbamato de *tert*-butilo

Una suspensión de 4-[3-metoxi-4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de bencilo (Método 31, 11.8 g) y Pd-sobre-C (0.1 g) en EtOH (150 mL) se calentó a 100°C en atmósfera de hidrógeno a 10 bar durante 20h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (8.49 g, 100%) como un líquido incoloro; ¹H-RMN: 1.46 (9H, s), 1.61-1.65 (2H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.74-6.76 (1H, m), 6.85 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.78 (1H, s); m/z: MH⁺ 307.

Método 33: N-[2-Metoxi-4-(1-metil-4-piperidil)fenil]carbamato de *tert*-butilo

- 95 -

Se agregó formaldehído (37% p en agua) (2.3 mL) seguido de triacetoxihidruro sódico (7.04 g) a una solución agitada de *N*-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]carbamato de *tert*-butilo (Método 32, 7.83 g) en DCM (200 mL). Pasadas 16h, se agregó DCM (300 mL) y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 × 500 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Tras purificar por FCC empleando 2-4% (NH₃ 7N/MeOH) en DCM, se obtuvo el compuesto del título (6.0 g, 73%) como un líquido incoloro, que cristalizó en reposo para obtener un sólido blanco; ¹H-RMN: 1.46 (9H, s), 1.64-1.73 (4H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.40-2.43 (1H, m), 2.84-2.88 (2H, d), 3.81 (3H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.87 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.76 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 321.

10

Método 34: 2-Metoxi-4-(1-metil-4-piperidil)anilina

Se agregó HCl 4.0M en dioxano (100 mL) a una solución de *N*-[2-metoxi-4-(1-metil-4-piperidil)fenil]carbamato de *tert*-butilo (Método 33, 5.99 g) en MeOH (100 mL) y la mezcla se agitó durante 20h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y el residuo resultante se disolvió en MeOH y agua, y se purificó por SCX-2, lavando con MeOH, eluyendo después con NH₃ 7N/MeOH para obtener el compuesto del título (4.21 g, 70%) como un sólido amarillo; ¹H-RMN: 1.71-1.80 (4H, m), 2.34-2.46 (6H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.51 (2H, s a), 6.53-6.58 (2H, m), 6.67 (1H, d); *m/z*: MH⁺ 221.

15

Método 35: 4-(2-Cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.01 g) en EtOAc (25 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (4.85 g) y DIPEA (3.30 g) en EtOAc (75 mL) a 5°C, durante un periodo de 30 min. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16h. La mezcla se lavó posteriormente de forma secuencial con agua, ácido cítrico 1M y después solución de NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró al vacío para obtener el compuesto del título (8.9 g, 99%) como un sólido amarillo; ¹H-RMN: 1.41 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.77-3.00 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.33 (1H, m), 8.67 (1H, d), 9.03 (1H, s); *m/z*: 356 y 358 (1 × Cl).

25

30

- 96 -

Método 36: 4-[(5-Amino-2-cloropirimidin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se agregó una solución de 4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Método 35, 5.7 g) en EtOAc (100 mL) gota a gota a una mezcla de cloruro de estaño (II) dihidrato (14.38 g) en EtOAc (20 mL), manteniendo la temperatura a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 1h. La mezcla se enfrió posteriormente empleando hielo y posteriormente se basificó añadiendo gota a gota amoníaco conc. ac. El precipitado que se formó se filtró y lavó con EtOAc. El filtrado se lavó posteriormente con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1.30 g, 25 %) como una goma; ¹H-RMN: 1.34 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.90 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.60 (1H, d), 7.40 (1H, s); *m/z*: MH⁺ 328 y 330 (1 × Cl).

Método 37: 2-Cloro-*N*⁴-piperidin-4-ilpirimidin-4,5-diamina

Se agregó una solución de cloroformato de fenilo (0.75 mL) en EtOAc (5 mL) gota a gota a una mezcla enfriada (baño de hielo) de 4-[(5-amino-2-cloropirimidin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Método 36, 1.30 g) en EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ (1.0 g) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a t.a. durante 1h, posteriormente la temperatura se incrementó hasta 70°C durante 2h más. Tras enfriar, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y posteriormente con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para obtener el material crudo que se purificó por FCC, eluyendo con de 0 a 50% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título como un sólido violeta; (0.80 g, 57 %); ¹H-RMN: 1.43 (9H, m), 1.74 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.87 (2H, m), 4.08 (2H, m), 4.38 (1H, m), 8.13 (1H, s); *m/z*: 352 y 354 (1 × Cl).

Método 38: 4-Metilbencenosulfonato de 2-cloro-7-metil-9-piperidin-4-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Se agregó yodometano (0.16 mL) de una vez a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-cloro-*N*⁴-piperidin-4-ilpirimidin-4,5-diamina (Método 37, 0.8 g) en DMA (5 mL) en una atmósfera inerte. Se agregó NaH (0.1 g) en porciones y posteriormente la mezcla se agitó a 5-10°C durante 3h. Posteriormente la mezcla se desactivó cuidadosamente con hielo y posteriormente agua (25 mL). Se agregó isohexano (25 mL). Se obtuvo un precipitado. El

216

- 97 -

precipitado se recogió por filtración y se lavó posteriormente con agua, seguida de isohexano y luego se secó al vacío para obtener un sólido beis. El sólido se agitó con ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (0.38 g) en THF (0.5 mL) a t.a. durante 3 días. La mezcla se diluyó con éter dietílico (5 mL) y luego se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y se
5 secó al vacío para obtener el compuesto del título (0.330 g, 75 %) como un sólido beis; ¹H-RMN: 1.97 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.60 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.35-8.77 (2H, m); *m/z*: MH⁺ 268, 270 (1 × Cl).

10 **Método 39: 2-Cloro-*N*-isopropil-5-nitropirimidin-4-amina**

Empleando un procedimiento similar al Método 1 (isopropilamina se empleó en vez de ciclopentilamina), se preparó el compuesto del título (22.57g, 98%) como un sólido marrón claro; *m/z*: (M-H)⁻ = 215; R_t de HPLC = 2.12 min.

15 **Método 40: 2-Cloro-*N*^d-isopropilpirimidin-4,5-diamina**

Empleando un procedimiento similar al Método 2 (con 2-cloro-*N*-isopropil-5-nitropirimidin-4-amina (Método 39) en vez de 2-cloro-*N*-ciclopentil-5-nitropirimidin-4-amina se preparó el compuesto del título (16.1 g, 89 %) como una goma violeta. ¹H-RMN: (CDCl₃) 1.26 (6H, d), 2.04-2.97 (2H, m), 4.29-4.37 (1H, m), 4.91 (1H, s), 7.59 (1H, s);
20 *m/z*: MH⁺ 185, 189 (1 × Cl).

Método 41: 2-Cloro-9-isopropil-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

Se agitó 2-cloro-*N*^d-isopropilpirimidin-4,5-diamina (Método 40, 16.05 g) en EtOAc (250 mL) con NaHCO₃ (21.67 g) y agua (100 mL) en un baño de hielo/sal. Se agregó
25 cloroformato de fenilo (16.18 mL) gota a gota en 10 min, posteriormente la mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla fue luego calentada a 70°C durante 1.5 horas. Después de enfriar, se agregó EtOAc (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1M (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró. El sólido obtenido se
30 recristalizó con DCM (200 mL), se filtró y lavó con DCM para obtener el compuesto del título (9.13 g, 50%) como un sólido marrón pálido. El filtrado se purificó por FCC, eluyendo con (0-50% de EtOAc) en DCM para obtener más compuesto del título (1.70 g,

- 98 -

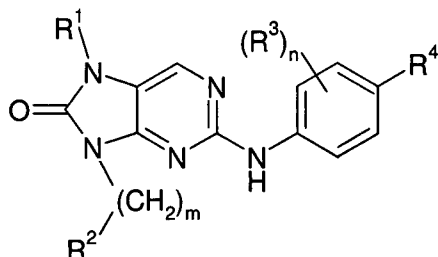
9%) como un sólido; $^1\text{H-RMN}$: 1.48 (6H, d), 4.50-4.63 (1H, m), 8.12 (1H, s), 11.55 (1H, s); m/z : MH^+ 213, 215 ($1 \times \text{Cl}$).

Método 42: 2-Cloro-9-isopropil-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

- 5 Empleado un procedimiento similar al Método 4 (con 2-cloro-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Método 41) en vez de 2-cloro-9-ciclopentil-7H-purin-8-ona), se obtuvo el compuesto del título (8.5 g, 87 %) como un sólido; $^1\text{H-RMN}$: 1.48 (6H, d), 3.36 (3H, s), 4.55-4.68 (1H, m), 8.34 (1H, s); m/z : MH^+ 227, 229 ($1 \times \text{Cl}$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

R¹ se selecciona entre C₁₋₄alquilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilo; donde dicho ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido por metilo; y donde **R¹** puede estar opcionalmente sustituido por uno o más **R⁵**;

m es 0 ó 1;

R² se selecciona entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y azepanilo; donde **R²** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R⁶**; y donde si **R²** contiene un resto -NH- en el anillo, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R⁷**;

R³ se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, etenilo, etinilo, ciclopropilo, metiltio, etiltio, *N*-metilamino, *N,N*-dimetilamino, amino y metilsulfonilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 3; donde los valores de **R³** pueden ser los mismos o diferentes;

R⁴ es -L-R⁸ o R⁹;

L se selecciona entre etinileno, etenileno, ciclopropilo y -X-C₁₋₂alquileno-; donde **X** es un enlace directo, -O-, -S-, -NH-, -OS(O)₂-, -N(CH₃)- o -N(CH₂R¹⁰)-; y donde **L** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más fluoro;

R⁵ es ciano o fluoro;

R⁶ se selecciona entre C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, *N*-(C₁₋₃alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂amino, hidroxilo, amino, fluoro y ciano;

R⁷ se selecciona entre C₁₋₃alquilo, ciclopropilo, C₁₋₃alcanoflo y C₁₋₃alquilsulfonilo;

R⁸ y **R¹⁰** se seleccionan cada uno independientemente entre cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo, sulfamoilo, C₂₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoflo, C₁₋₆alcanoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(**R¹¹**)amino, *N*-(C₁₋₆alcoxycarbonil)-*N*-(**R¹²**)amino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(**R¹³**)amino, (*N,N*-(**R¹⁴**)(**R¹⁵**)sulfamoil)-*N*-(**R¹⁶**)amino, 3,3-(**R¹⁷**)(**R¹⁸**)-1-(**R¹⁹**)ureido, carbocicilil-**R²⁰**-, heterocicilil-**R²¹**- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde *a* es 0-2, donde **R⁸** y **R¹⁰** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más **R²²**; y donde si dicho heterocicilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R²³**;

R⁹ se selecciona entre carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, C₃₋₆alquilo, C₃₋₆alquenilo, C₃₋₆alquinilo, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfino, C₃₋₆alquilsulfano, C₂₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoflo, C₁₋₆alcanoilo, *N*-(C₂₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₂₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(**R²⁴**)amino, *N*-(C₁₋₆alcoxycarbonil)-*N*-(**R²⁵**)amino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(**R²⁶**)amino, (*N,N*-(**R²⁷**)(**R²⁸**)sulfamoil)-*N*-(**R²⁹**)amino, 3,3-(**R³⁰**)(**R³¹**)-1-(**R³²**)ureido, C₄₋₁₂carbocicilil-**R³³**- y heterocicilil-**R³⁴**-; donde **R⁹** puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más **R³⁵**, y donde si dicho heterocicilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por **R³⁶**;

R²² y **R³⁵** se seleccionan independientemente entre halo, ciano, nitro, mercapto, sulfo, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcanoflo, C₁₋₆alcanoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alcanoil)-*N*-(**R³⁷**)amino, *N*-(C₁₋₆alcoxycarbonil)-*N*-(**R³⁸**)amino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonil]-*N*-(**R³⁹**)amino, (*N,N*-(**R⁴⁰**)(**R⁴¹**)sulfamoil)-*N*-(**R⁴²**)amino,

3,3-(R⁴³)(R⁴⁴)-1-(R⁴⁵)ureido, carbocicilil-R⁴⁶-, heterocicilil-R⁴⁷- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 0-2; donde R²² y R³⁵ pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por uno o más R⁴⁸; y donde si dicho heterocicililo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁴⁹;

5 R²³ y R³⁶ se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₁₋₆alcanoílo, carbamoílo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoílo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoílo, sulfamoílo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoílo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoílo, carbocicilil-R⁵⁰-, heterocicilil-R⁵¹- y (C₁₋₆alquil)-S(O)_a- donde a es 1 ó 2; donde R²³ y R³⁶ pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un
10 carbono por uno o más R⁵²; y donde si dicho heterocicililo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R⁵³;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁵⁴)-, -C(O)-, -N(R⁵⁵)C(O)-, -C(O)N(R⁵⁶)-, -SO₂N(R⁵⁷)-, -N(R⁵⁸)-C(O)-N(R⁵⁹)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁰)S(O)₂N(R⁶¹)-, -N(R⁶²)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

15 R³³ y R³⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁶³)-, -C(O)-, -N(R⁶⁴)C(O)-, -C(O)N(R⁶⁵)-, -SO₂N(R⁶⁶)-, -N(R⁶⁷)-C(O)-N(R⁶⁸)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁶⁹)S(O)₂N(R⁷⁰)-, -N(R⁷¹)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

R⁴⁶ y R⁴⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R⁷²)-, -C(O)-, -N(R⁷³)C(O)-, -C(O)N(R⁷⁴)-, -SO₂N(R⁷⁵)-, -N(R⁷⁶)-C(O)-N(R⁷⁷)-,
20 -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁷⁸)S(O)₂N(R⁷⁹)-, -N(R⁸⁰)SO₂- y -S(O)_a- donde a es 0-2;

R⁵⁰ y R⁵¹ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace directo, -C(O)-, -N(R⁸¹)C(O)-, -N(R⁸²)SO₂-, -O-C(O)- y -S(O)_a- donde a es 1 ó 2;

R⁴⁸ y R⁵² se seleccionan cada uno independientemente entre fluoro, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, sulfo, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, etenilo, metoxi, etoxi, formilo, acetilo, acetoxi,
25 N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-formilamino, N-acetilamino, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, metilsufoniloxi, etilsulfonilo, etilsulfoniloxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo,
30 N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo y N-etil-N-metilsulfamoílo;

R^{49} y R^{53} se seleccionan cada uno independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcanofilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamofilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamofilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamofilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

5 $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}$ y R^{62} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{22} ;

$R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}$ y 10 R^{71} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} ;

$R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{72}, R^{73}, R^{74}, R^{75}, R^{76}, R^{77}, R^{78}, R^{79}$ y R^{80} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo 15 y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{48} ;

R^{81} y R^{82} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-3} alquilo y ciclopropilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{52} ;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el compuesto de fórmula (I) no es:

2-{[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-7-metil-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona ni

7-metil-2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-9-pentan-3-il-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona; 25

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, donde m es 0:

30

3. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde:



R^1 es C_{1-4} alquilo, donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

y

R^5 es ciano.

- 5 4. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde:

R^2 es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o piperidinilo.

5. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como
10 se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde:

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo.

6. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde:

15 R^4 es $-L-R^8$ o R^9 ;

L es $-X-C_{1-2}$ alquilen- donde X es un enlace directo u $-O-$;

R^8 es $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

20 R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamoflo, C_{3-6} alcoxi, C_{1-6} alquilsulfonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamofo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamofo, $N-[(C_{1-6}$ alquil)sulfonyl]amino, C_{4-12} carbociclil- R^{33} - y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

25 R^{35} se seleccionan independientemente entre $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo y heterociclilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por
30 uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;



R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C₁₋₆alquilo.

5

7. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, donde:

m es 0;

R^1 es C₁₋₄alquilo donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

10

R^5 es ciano;

R^2 es C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o piperidinilo;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 3; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

15

R^4 es -L- R^8 o R^9 ;

L es -X-C₁₋₂alquilen- donde X es un enlace directo u -O-;

R^8 es *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, carbociclilo o heterociclilo y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{23} ;

20

R^9 se selecciona entre carboxi, sulfamóilo, C₃₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoíilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoíilo, *N*-[(C₁₋₆alquil)sulfonyl]amino, C₄₋₁₂carbociclil- R^{33} - y heterociclil- R^{34} -, donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{35} , y donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{36} ;

25

R^{35} se seleccionan independientemente entre *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino y heterociclilo; donde si dicho heterociclilo posee un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{49} ;

R^{23} y R^{36} se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo y heterociclilo, donde R^{23} y R^{36} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más R^{52} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{53} ;

30

- 105 -

R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -NH-, -C(O)-, -NH-C(O)- y -SO₂-;

R^{52} es metoxi; y

R^{49} y R^{53} son cada uno independientemente C₁₋₆alquilo.

5

8. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, donde:

R^1 se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

R^2 es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

10

m es 0;

R^3 se selecciona independientemente entre fluoro, cloro, metoxi, etoxi y metilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 2; donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 se selecciona entre: *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo,

15

4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-iloxi, morfolin-4-ilo, mesilamino,

pirrolidin-1-ilcarbonilo, *N*-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, metilcarbamoilo,

1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,

[(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)amino]carbonilo, *N*-(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo,

4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 2-hidroxietilo, 1-metilpiperidin-4-ilamino,

20

4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, bencilo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi,

2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-metilpiperidin-4-il,

4-etilpiperazin-1-ilo, carboxi, (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo,

4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilcarbonilo, 3-(imidazol-1-il)propilcarbamoilo,

N-metil-*N*-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-carbamoilo, dimetilcarbamoilo,

25

N-metil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, benzoilo, isopropoxi, fenoxi,

3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonilo,

4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilcarbonilo, (4-dimetilaminociclohexil)carbamoilo,

[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]carbamoilo, pirrolidin-3-ilcarbamoilo, oxazol-5-ilo,

N-[1-etilpirrolidin-2-il]metil]carbamoilo, *N*-[4-(dimetilamino)butil]carbamoilo,

30

N-[3-(dimetilamino)propil]carbamoilo, *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]carbamoilo,

N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[4-(pirrolidin-1-il)butil]carbamoilo,

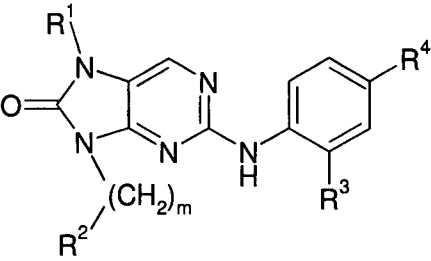
N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoilo y pirazol-1-ilo.



9. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, donde:

el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA):

5



(IA)

donde:

R³ es metoxi o etoxi; y

10

los valores de R¹, R², m y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

10. El compuesto de fórmula (I) de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 9, donde:

R¹ se selecciona entre metilo, etilo y cianometilo;

15

R² es isopropilo, ciclopentilo o piperidin-4-ilo;

m es 0;

20

R⁴ se selecciona entre: N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, sulfamoilo, mesilo,

4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-iloxi, morfolin-4-ilo, mesilamino,

pirrolidin-1-ilcarbonilo, N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, metilcarbamoilo,

1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo,

[(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)amino]carbonilo, N-(1-etilpiperidin-4-il)carbamoilo,

4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 2-hidroxietilo, 1-metilpiperidin-4-ilamino,

4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, bencilo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi,

2-(dimetilamino)etoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-metilpiperidin-4-il,

25

4-etilpiperazin-1-ilo, carboxi, (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo,

4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilcarbonilo, 3-(imidazol-1-il)propilcarbamoilo,

N-metil-N-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)metil]-carbamoilo, dimetilcarbamoilo,

- 107 -

- N*-metil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, benzoilo, isopropoxi, fenoxi, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilcarbonilo, (4-dimetilaminociclohexil)carbamoilo, [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]carbamoilo, pirrolidin-3-ilcarbamoilo, oxazol-5-ilo,
- 5 *N*-[1-etilpirrolidin-2-il]metil]carbamoilo, *N*-[4-(dimetilamino)butil]carbamoilo, *N*-[3-(dimetilamino)propil]carbamoilo, *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]carbamoilo, *N*-[4-(pirrolidin-1-il)butil]carbamoilo, *N*-[2-(dimetilamino)etil]carbamoilo y pirazol-1-ilo.
- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, asociado con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 15 12. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para emplear como medicamento.
13. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la elaboración de un
- 20 medicamento para la producción de un efecto inhibitorio de TTK en un animal de sangre caliente como el ser humano.
14. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la elaboración de un
- 25 medicamento para la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente como el ser humano.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 102994-1P WO	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/GB2008/050724	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20 August 2008 (20.08.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 August 2007 (23.08.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant ASTRAZENECA AB			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☐ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☒ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 24 February 2010 (24.02.2010)
	Authorized officer Dorothee Mülhausen e-mail: pt01.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2008/050724

International filing date (day/month/year)
20.08.2008

Priority date (day/month/year)
23.08.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/52 A61P35/00

Applicant
ASTRAZENECA AB

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

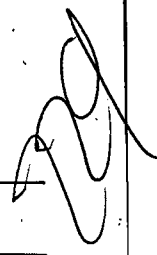
Gutke, Hans-Jürgen

Telephone No. +49 89 2399-5633



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2008/050724



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing.
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2008/050724



Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

1 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2006/074985 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE
EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20)
D2: WO 2006/091737 A (KEMIA INC [US]; SEBO LUBOMIR [SK]; KAHL
JEFFREY [US]; LUM CHRISTOPHER) 31 August 2006 (2006-08-31)
D3: WO 2007/140222 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT]; BRAIN CHRISTOPHER THOMAS) 6 December 2007 (2007-12-06)

2 Novelty

- 2.1 The present application relates to 2-anilinopurin-8-ones (cf. claims 1-10), their pharmaceutical composition (cf. claim 11) and their medical use e.g. in the treatment of cancer (cf. claims 12-14) through an inhibitory effect on TTK/Mps1.
- 2.2 D1 relates i.a. to certain 2-anilinopurin-8-ones (cf. D1, claim 1), their pharmaceutical composition (cf. D1, claim 7) and their medical use (cf. D1, claims 9-11) in the treatment of cancer. The compounds of D1 differ from the present compounds through the substitution at the 7-nitrogen atom, which is always hydrogen in the compounds of D1. In the present compounds hydrogen is not a possible substituent at this position. Thus the present claim 1 and dependent claims 2-10 are novel vis à vis D1 and by consequence claim 11 (pharmaceutical composition) and claims 12-14 (medical use) are also novel.
- 2.3 D2 relates i.a. to certain 2-anilinopurin-8-ones (cf. D2, page 18, formula III, and page 19, formula IIIa), their pharmaceutical composition (page 58, paragraph 116) and their medical use in the treatment e.g. of cancer (cf. D2, page 39, paragraph 59). The compounds of D2 overlap with the present compounds, when R1 is alkyl or cycloalkyl, optionally substituted with fluoro and when R2 is alkyl, or R2 is cycloalkyl and m is 0. However, D2 does not disclose any specific compounds in the overlapping range. Thus the present compounds according to present claims 1-10 may be regarded as a novel selection (with regards to the overlapping area with D2) from D2. The same applies for present claims 11 (pharmaceutical

composition) and claims 12-14 (medical use).

- 2.4 D3 was published after the priority date of the present application and, in case of a valid claim to priority, does not represent prior art in the meaning of Rule 33.1(a) and (b). Cf. also item VI.

3 Inventive step

- 3.1 D1 is regarded as closest prior art since this document discloses some compounds (cf. D1, page 45, example B6) which differ only with regard to the substituent at the 7-nitrogen atom from the present compounds and are also active as kinase inhibitors for the treatment of cancer. The objective problem may be seen in the provision of further compounds for the treatment of cancer.
- 3.2 The applicant provides compounds according to present claims 1-10, for which a general activity (page 52) of less than 100 μ M (IC₅₀) in TTK kinase assays (page 49-51) or cellular mitotic arrest assays (page 51-52) is claimed. Said enzyme is involved in cell proliferation. Thus the problem appears to be solved. It is contemplated that D1 would not have induced the skilled person to try out the present solution, namely the substitution of the hydrogen at the 7-nitrogen atom for an alkyl or cycloalkyl group. It is also noted that by said modification one would arrive only at a subset of the present compounds. Inventive step may be acknowledged.

Re Item VI

- 4.1 D3 does not constitute prior art under Rule 33.1(a) and (b), but falls under the provisions of Rule 33.1(c) PCT. Following considerations would apply for novelty considerations only:
- 4.2 D3 relates i.a. to 2-anilinopurin-8-ones (cf. D3, claim 43), their pharmaceutical composition (cf. D3, pages 62-68) and their medical use in the treatment of e.g. cancer (cf. D3, claims 29, 32, 33). The compounds of D3 overlap with the present compounds, when R1 is alkyl or cycloalkyl (unsubstituted) and R2 is alkyl or

cycloalkyl, both optionally substituted. In addition, D3 discloses specific compounds in the overlapping area (cf. D3, page 176, example 420; pages 98-99, example 123). It has been noted that said two specific compounds have been disclaimed in present claim 1. However, this disclaimer cannot render the present claims novel since the existing overlap is not affected. Thus present claims 1-8, 11-14 would lack novelty for the whole overlapping range with D3 (with regard to the indications of present claims 12-14, cf. D3, claims 29, 32 and 33). Present claim 9 could be regarded as a novel selection from D3 since D3 does not disclose a specific compound with the substitution pattern at the anilino ring as specified in present claim 9. With regard to the present claim 10 it is noted that a novel technical teaching vis à vis D3 is at present not evident, because the skilled person would have seriously contemplated applying the technical teaching of D3 in the area of said present claims.

Re Item VII

- 5 Contrary to the requirements of Rule 5:1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

- 6 Further medical use claim 13 is not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by introducing into the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/52 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/074985 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1,7,9-11 page 45; example B6	1-14
X	WO 2006/091737 A (KEMIA INC [US]; SEBO LUBOMIR [SK]; KAHL JEFFREY [US]; LUM CHRISTOPHER) 31 August 2006 (2006-08-31) page 18; compound III page 19; compound IIIA page 39, paragraph 59 page 58, paragraph 116	1-14
	--- -/-- ---	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2008

Date of mailing of the international search report

10/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050724

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/140222 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRAIN CHRISTOPHER THOMAS) 6 December 2007 (2007-12-06) claims 29,32,33,43 pages 62-68 page 176; example 420 pages 98-99; example 123 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050724

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006074985 A	20-07-2006	AU 2006205851 A1 CA 2594425 A1 EP 1846408 A1 JP 2008526920 T US 2008070914 A1	20-07-2006 20-07-2006 24-10-2007 24-07-2008 20-03-2008
WO 2006091737 A	31-08-2006	NONE	
WO 2007140222 A	06-12-2007	AR 061124 A1 UY 30369 A1	06-08-2008 02-01-2008



No. 10-033946- -00000-0000

Fecha: 2010-03-23 16:59:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☐
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

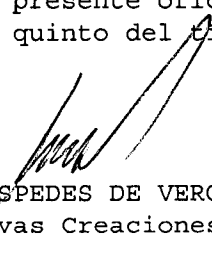
REFERENCIA	Radicación No.	10 33946
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050724
	Fecha inicio fase nacional	23/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4313

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 33946
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050724
	Fecha inicio fase nacional	23/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4314

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAR. 2010
adpa11