

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 774**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/US2013/044444**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13729229 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2859000**

54 Título: **Inhibidores de bromodominio de benzo[c]isoxazoloazepina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

06.06.2012 US 201261656205 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2017

73 Titular/es:

**CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
215 First Street, Suite 200
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, BRIAN, K.;
HEWITT, MICHAEL, CHARLES;
GEHLING, VICTOR, S. y
VASWANI, RISHI, G.**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 632 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de bromodominio de benzo[c]isoxazoloazepina y usos de los mismos.

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de una o más proteínas que contienen bromodominio.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

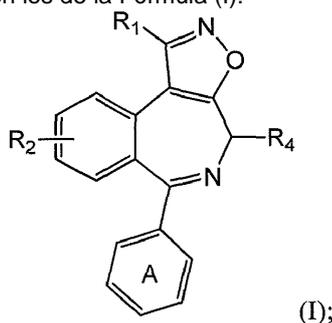
Empaquetar 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula requiere una gran compactación. Para lograr esta hazaña, el ADN en nuestros cromosomas se envuelve alrededor de carretes de proteínas llamados histonas formando polímeros densos repetitivos de proteínas/ADN conocidos como cromatinas: el modelo decisivo para la regulación genética. Lejos de ser útiles únicamente como meros módulos empaquetadores, los modelos de cromatina forman la base de un conjunto de mecanismos de control genético recientemente apreciado y fundamentalmente importante denominado regulación epigenética. Al conferir una amplia gama de modificaciones químicas específicas a las histonas y el ADN, los reguladores epigenéticos modulan la estructura, función y accesibilidad de nuestro genoma, ejerciendo de este modo un gran impacto en nuestra expresión génica. Se han identificado recientemente cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de unión a cromatina o enzimas modificadoras de cromatina. De manera significativa, un número creciente de estas proteínas ha sido asociado a una serie de trastornos tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por lo tanto, los agentes terapéuticos altamente selectivos dirigidos contra esta clase emergente de proteínas reguladoras de genes prometen nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades humanas.

El documento WO 2011/161031 desvela compuestos de benzodiazepina, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en terapia.

El documento WO 2012/075383 desvela compuestos útiles como inhibidores de proteínas que contienen un bromodominio.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto actualmente que los compuestos descritos en el presente documento, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de una o más proteínas que contienen bromodominio. Dichos compuestos incluyen los de la Fórmula (I):



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

40

R₁ es metilo;

R₂ se selecciona entre piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo;

45

R₃ se selecciona de entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo;

el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₃; y R₄ se selecciona de entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre -C(=O)OR^a, -

$C(=O)NR^aR^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=NOR^a)R^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^a$, $-NR^aC(=O)NR^bR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=NR^b)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-S(O)_{0-3}R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^bR^a$, y $-P(=O)OR^aOR^b$, en los que cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

5

Los compuestos proporcionados y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento de una serie de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con respuestas celulares anómalas generadas por eventos en que intervienen proteínas con bromodominio. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

10

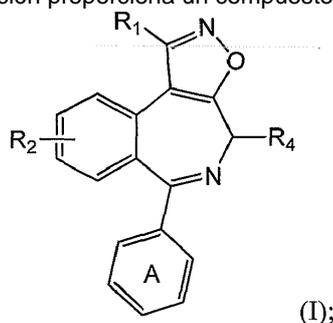
Los compuestos proporcionados son también útiles en el estudio de proteínas que contienen bromodominio en fenómenos biológicos y patológicos, el estudio de vías de transducción de señales intracelulares en que intervienen proteínas que contienen bromodominio y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteínas que contienen bromodominio.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

1. Descripción general de compuestos de la invención

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R_1 es metilo;

25

R_2 se selecciona entre piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcox (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), y halo;

R_3 se selecciona de entre alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), y halo; el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_3 ; y

30

R_4 se selecciona de entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6) y alquino (C_2-C_6), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=NOR^a)R^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^a$, $-NR^aC(=O)NR^bR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=NR^b)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-S(O)_{0-3}R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^bR^a$, y $-P(=O)OR^aOR^b$, en los que cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

35

2. Compuestos y definiciones

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación.

40

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., cubierta interior, y se definen generalmente grupos funcionales específicos como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5^a

45

Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3^a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 198; cuyo contenido en su totalidad de cada uno se incorpora en el presente documento por referencia.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Opcionalmente, las presentes estructuras incluyen el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con deuterio. Como alternativa, el hidrógeno se encuentra presente en su abundancia natural en todas las posiciones. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas realizaciones éste puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también se puede denominar como "enriquecido ópticamente". "Enriquecido ópticamente", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está compuesto por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 95 %, 98 %, o el 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión quirral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Como se utiliza en el presente documento, abundancia natural hace referencia a la abundancia de isótopos de un elemento químico tal como se encuentra naturalmente donde la masa atómica relativa (un promedio ponderado) de estos isótopos es el peso atómico mencionado para el elemento en la tabla periódica.

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

Los términos "halo" y "halógeno" como se usa en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I).

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada obtenido a partir de un resto alifático que contiene entre uno y seis átomos de carbono por eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, el alquilo contiene 1-5 átomos de carbono. En otra realización, el alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. Aún en otras realizaciones, el alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. En otra realización más, el alquilo contiene 1-2 carbonos. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, y similares.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En determinadas realizaciones, el alquenilo contiene de 2-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquenilo contiene de 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alquenilo contiene de 2-4 átomos de carbono. En otra realización, el alquenilo contiene 2-3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo ("vinilo"), propenilo ("alilo"), butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En determinadas realizaciones, el alquinilo contiene de 2-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquinilo contiene de 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones,

el alquinilo contiene de 2-4 átomos de carbono. En otra realización, el alquinilo contiene 2-3 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo ("propargilo"), 1-propinilo y similares.

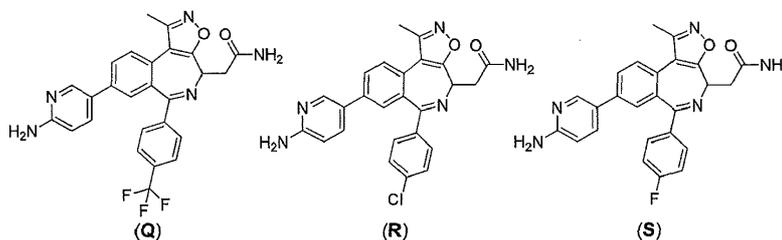
El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y carbocíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros del anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático y donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo de arilo". En determinadas divulgaciones en el presente documento, "arilo" hace referencia a un sistema de anillos aromáticos que incluyen, pero sin limitación, fenilo (abreviado como "Ph"), bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden portar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, un grupo donde un anillo aromático se "fusiona" a uno o más anillos no aromáticos tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-" utilizados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", hacen referencia a grupos con 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 8 o 9 átomos en el anillo y de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" hace referencia a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, incluyen también grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", donde cualquiera de dichos términos incluye anillos opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las partes de alquilo y heteroarilo están independiente y opcionalmente sustituidas.

Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se utilizan de manera intercambiable y hacen referencia a un resto heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros estable o bicíclico de 7 a 10 miembros que se encuentra o bien saturado o bien parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, tal como se definió anteriormente. Cuando se utiliza con referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o *NR (como en pirrolidinilo sustituido con N).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos y expresiones "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se utilizan de manera intercambiable en el presente documento y también incluye los grupos en los que un anillo heterocíclico se encuentra fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalquilo, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidroindolilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones de alquilo y heterociclilo están independiente y opcionalmente sustituidas.

Como se hace referencia a continuación, 2-(8-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida (Q), 2-(8-(6-aminopiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida (R), y 2-(8-(6-aminopiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-1-metil-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida (S), tienen las siguientes estructuras.



Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya esté o no precedido por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en esta invención son preferiblemente las que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento.

Se describen en el presente documento sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" que son independientemente, por ejemplo, halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$, $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R^\circ)_2$, en los que cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R° , tomados junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación. Como alternativa, R° es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2Ph$, y, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ en los que Ph (fenilo) está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, u, $-OH$.

Se describen en el presente documento los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° conjuntamente con sus átomos intervinientes) que son, por ejemplo, independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^*$, $-(haloR^*)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$, $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$, $-NO_2$, $-SiR^*_3$, $-OSiR^*_3$, $-C(O)SR^*$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^*$, o $-SSR^*$, en los que cada R^* está sin sustituir o donde precedidos por "halo" se encuentran sustituidos únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Se describen en el presente documento sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° que incluyen $=O$ y $=S$.

Se describen en el presente documento sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" que incluyen, por ejemplo, los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en los que cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} que puede sustituirse como se definió anteriormente, o un anillo de 5-6 miembros no sustituido saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Se describen en el presente documento sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a

5 carbonos vecinos sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" que incluyen: $-O(CR^{*2})_{2-3}O-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido tal como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros no sustituido saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Como alternativa, R^* es hidrógeno, alquilo C_{1-4} alquilo, $-CH_2Ph$, y, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ en los que Ph (fenilo) está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, o, $-OH$.

10 Se describen en el presente documento sustituyentes en el grupo alquilo de R^* que incluyen, por ejemplo, halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^{*2}$, o $-NO_2$, en los que cada R^* está sin sustituir o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alquilo C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o

15 azufre.

Se describen en el presente documento sustituyentes en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" que incluyen, por ejemplo, $-R^\dagger$, $-NR^{\dagger2}$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^{\dagger2}$, $-C(S)NR^{\dagger2}$, $-C(NH)NR^{\dagger2}$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en los que cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alquilo

20 C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ sin sustituir, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R^\dagger , tomados junto con sus átomos intermedios forman un anillo sin sustituir de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados

25 independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Se describen en el presente documento sustituyentes en el grupo alquilo de R^\dagger que son independientemente, por ejemplo, halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^{*2}$, o $-NO_2$, en los que cada R^* está sin sustituir o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más

30 halógenos, y es independientemente alquilo C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une a la proteína diana que contiene bromodominio y/o la inhibe (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT) con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un inhibidor tiene una CI_{50} y/o una constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

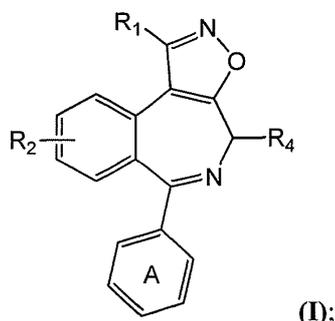
35

40 Las expresiones "afinidad medible" e "inhibición medible", como se usan en el presente documento, significan un cambio medible en la actividad de al menos una de las proteínas que contienen bromodominio entre una muestra que comprende un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, y al menos una histona metiltransferasa, y una muestra equivalente que comprenda al menos una proteína que contiene bromodominio, en ausencia de dicho compuesto o composición del mismo.

45

3. Descripción de compuestos ejemplares

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I),



(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

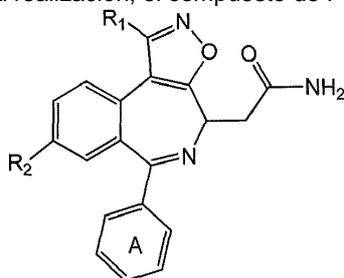
R₁ es metilo;

5 R₂ se selecciona entre piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo;

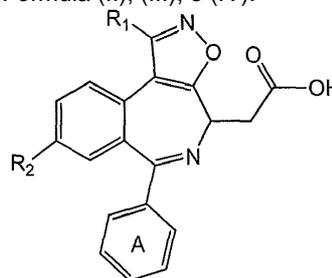
R₃ se selecciona de entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo; el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₃; y

10 R₄ se selecciona de entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -C(=O)R^a, -C(=NOR^a)R^b, -C(=NR^a)NR^bR^a, -NR^aC(=O)NR^bR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=NR^b)NR^aR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -S(O)₀₋₃R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^bR^a, y -P(=O)OR^aOR^b, en los que cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆).

En una segunda realización, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (II), (III), o (IV):

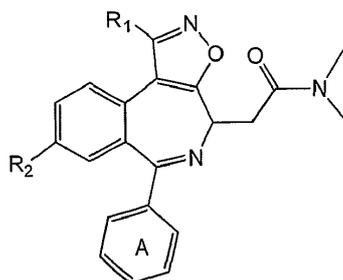


(II);



(III);

o



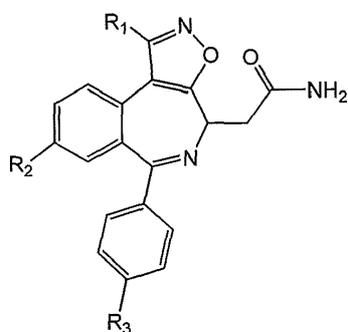
(IV);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido y el resto de las variables en las Fórmulas estructurales (II), (III) y (IV) son tal como se describen en la primera realización.

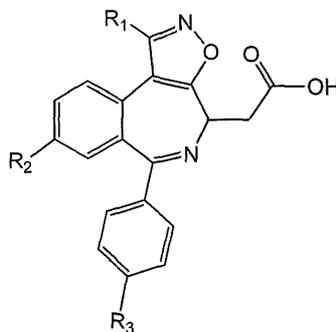
25 Se describe una alternativa en el presente documento donde el anillo de fenilo A en las Fórmulas estructurales (II), (III) y (IV) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₃, donde R₃ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), -CN, -NO₂, -OH, -NR^cR^c, -S(O)_iR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cR^c, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -C(=S)OR^c, -O(C=S)R^c, -C(=O)NR^cR^c, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^cR^c, -NR^cC(=S)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -O(C=O)NR^cR^c, -NR^c(C=S)OR^c, -O(C=S)NR^cR^c, -NR^c(C=O)NR^cR^c, -NR^c(C=S)NR^cR^c, -C(=S)R^c, y -C(=O)R^c; y en las que cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y

el resto de las variables son como se describen en la primera y en la segunda realización.

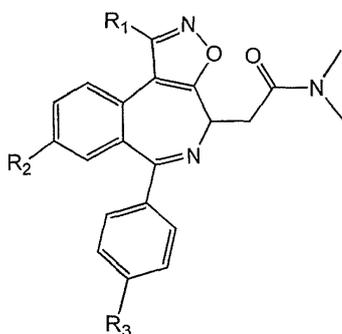
En una tercera realización, los compuestos que tienen las fórmulas descritas anteriormente son de Fórmula (V), (VI) o (VII):



(V);



(VI);



(VII);

5
o

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que la variable en las Fórmulas estructurales (V), (VI) y (VII) son tal como se describe en la primera y en la segunda realización. Se describe una alternativa en el presente documento donde R₂ se selecciona de piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido y oxadiazolilo opcionalmente sustituido, y el resto de las variables en las Fórmulas estructurales (V), (VI) y (VII) son tal como se describen en la primera y en la segunda realización. Se describen en el presente documento compuestos donde R₂ se selecciona de piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), -CN, -NO₂, -OH, -NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cR^c, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -C(=S)OR^c, -O(C=S)R^c, -C(=O)NR^cR^c, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^cR^c, -NR^cC(=S)R^c, -NR^c(C=O)OR^c, -O(C=O)NR^cR^c, -NR^c(C=S)OR^c, -O(C=S)NR^cR^c, -NR^c(C=O)NR^cR^c, -NR^c(C=S)NR^cR^c, -C(=S)R^c, y -C(=O)R^c; y en las que cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y el resto de las variables son tal como se describe en la primera, en la segunda y en la tercera realización.

20

Se describen en el presente documento compuestos de las fórmulas (I)-(VII), R₁ es alquilo; R₂ se selecciona de piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halo, hidroxilo, ciano, -NHalquilo (C₁-C₆), -NH₂, -Nalquilo (C₁-C₆)₂, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, y -C(=O)R^c; y R₃ se selecciona entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halo, hidroxilo, ciano, -NHalquilo (C₁-C₆), -NH₂, -Nalquilo (C₁-C₆)₂, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, y -C(=O)R^c; y el resto de las variables son tal como se describe en la primera, en la segunda y en la tercera realización.

25

Para los compuestos de las fórmulas (I)-(VII), R₁ es metilo; R₂ se selecciona de piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y halo; y R₃ se selecciona de alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y halo; y el resto de las variables son tal como se describe en la primera, en la segunda y en la tercera realización.

30

En otra realización de los compuestos de las fórmulas (I)-(VII), R₁ es metilo; R₂ se selecciona de piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆); y R₃ es halo; y el

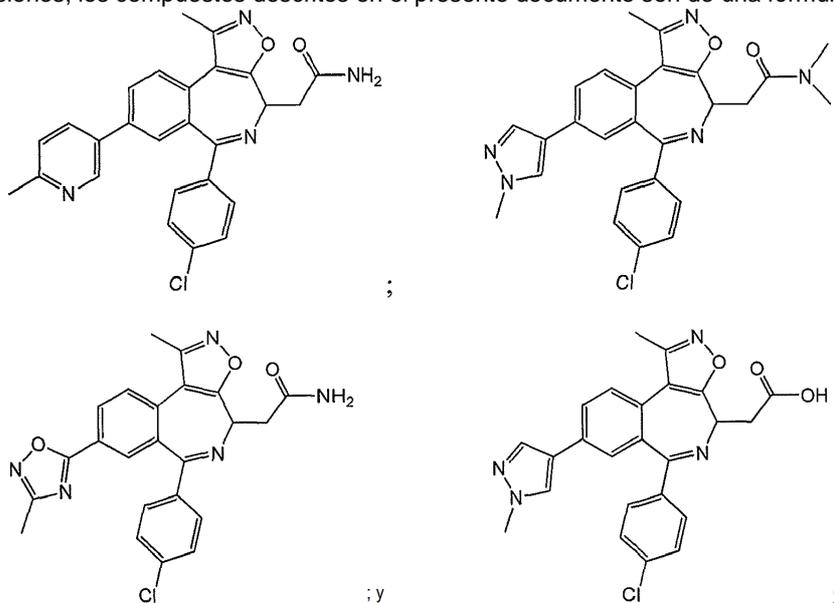
35

resto de las variables son tal como se describe en la primera, en la segunda y en la tercera realización.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos tal como se ilustran y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

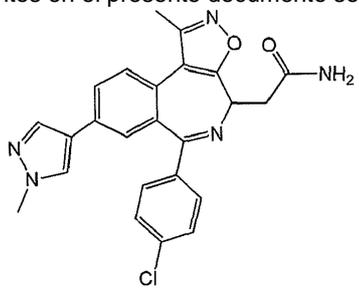
5

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son de una fórmula seleccionada de:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

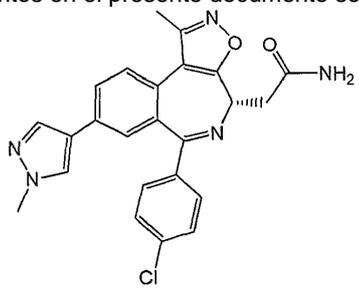
En una realización, los compuestos descritos en el presente documento son de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo para su uso en el tratamiento de un ser humano con un

trastorno modulado por una proteína que contiene un bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT).

4. Usos, formulación y administración

5

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un ser humano con un trastorno modulado por una proteína que contiene un bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT). En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en una composición proporcionada es tal que es eficaz para inhibir de forma medible una o más proteínas que contengan bromodominio (tal como una proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), o una mutación de las mismas, en una muestra biológica o en un ser humano. En determinadas realizaciones, una composición proporcionada se formula para su administración a un ser humano que necesita tal composición. En algunas realizaciones, una composición proporcionada se formula para su administración oral a un ser humano.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, tal como un mamífero, tal como un ser humano.

20

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

30

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

35

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

45

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

55

Es posible esterilizar las formulaciones inyectables, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención

de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, frecuentemente resulta deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de una inyección intramuscular o subcutánea. Esto se puede lograr mediante la utilización de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende así de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se producen por medio de la formación de matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Es posible controlar la velocidad de liberación del compuesto según la relación compuesto con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por consiguiente se derriten en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de soluciones tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como el recubrimiento entérico y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden presentar una composición por la que liberen el o los principios activos únicamente, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen ceras y sustancias poliméricas. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos proporcionados también pueden encontrarse en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha apreciado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación, y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede combinar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Como es habitual en la práctica, tales formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales además de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para preparar comprimidos y otros auxiliares para preparar comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden presentar una composición por la que liberen el o los principios activos únicamente, o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. Según sea necesario, el componente activo se combina en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario. Las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que poseen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por disolución o dispensación el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o por dispersión del compuesto en una matriz o gel polimérico.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento pueden formularse para administración oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos proporcionados que pueden combinarse con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente a tratar y del modo de administración particular. Las composiciones proporcionadas pueden formularse de tal forma que se pueda administrar una dosificación entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto proporcionado en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en la inhibición de una o más proteínas involucradas en la regulación epigenética, tales como proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT).

La epigenética es el estudio de cambios heredables en la expresión génica causados por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que desempeñan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y modificaciones de cromatina/histona. El reconocimiento de la cromatina, en particular, es crítica en muchos fenómenos epigenéticos.

La cromatina, el ensamblaje organizado de ADN nuclear y proteínas de histona, es la base para una multitud de procesos nucleares vitales que incluyen la regulación de la transcripción, la replicación, la reparación del daño del ADN y la progresión a través del ciclo celular. Se han identificado una serie de factores, tales como las enzimas modificadoras de la cromatina, que desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio dinámico de la cromatina (Margueron, et al. (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

Las histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina. Estas actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN y desempeñan un rol en la regulación genética. Existe un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos superclases: las histonas nucleosomales (H2A, H2B, H3 y H4) y las histonas de enlace (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consiste en

aproximadamente 147 pares de base de ADN enrollado alrededor del octámero de histonas, que consiste en dos copias de cada histona nucleosomal H2A, H2B, H3 y H4 (Luger, et al. (1997) Nature 389: 251-260).

Las histonas, particularmente los residuos de los extremos amino de las histonas H3 y H4 y los extremos amino y carboxilo de las histonas H2A, H2B y H1, son susceptibles a una serie de modificaciones postraduccionales que incluyen la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ribosilación, la sumoilación, la ubiquitinación, la citrulinación, la deisminación y la biotilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también puede modificarse. Las modificaciones a histonas son integrales en diversos procesos biológicos tales como la regulación genética, la reparación de ADN y la condensación cromosómica.

10

Existe un tipo de modificación de histonas, la acetilación de lisina, que es reconocida por las proteínas que contienen bromodominios. Las proteínas que contienen bromodominios son componentes de complejos de factores de transcripción y determinantes de la memoria epigenética (Dey, et al. (2009) Mol. Biol. Cell 20: 4899-4909). Existen 46 proteínas humanas que contienen un total de 57 bromodominios descubiertas al día de la fecha. Se ha utilizado una familia de proteínas que contienen bromodominios, las proteínas BET (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT), para establecer la prueba de concepto para dirigir interacciones proteína-proteína de "lectores" epigenéticos a diferencia de las enzimas modificadoras de cromatina, o también llamadas "escritores" y "borradores" epigenéticos (Filippakopoulos, et al. "Selective Inhibition of BET Bromodomains", (Nature, 2010, 468, 1067-1073); Nicodeme, et al. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic", (Nature, 2010, 468, 1119-1123)).

20

Los ejemplos de proteínas inhibidas por los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento y contra los cuales los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento son útiles, incluyen proteínas que contienen bromodominios, tales como proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una isoforma o mutación de las mismas.

25

La actividad de un compuesto proporcionado o una composición del mismo, como un inhibidor de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una isoforma o mutación de las mismas, puede evaluarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de proteínas que contienen bromodominio, tales como proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas. Como alternativa, la unión de inhibición puede determinarse mediante la realización de un experimento de competencia donde se incubaba un compuesto proporcionado con una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, unida a ligandos conocidos, marcados o no marcados. Se exponen en los Ejemplos más adelante las condiciones detalladas para realizar un ensayo de un compuesto proporcionado como un inhibidor de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET, tal como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT o una mutación de las mismas.

35

El reconocimiento de histonas acetiladas y de proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) se han involucrado en enfermedades proliferativas. Los ratones BRD4 transgénicos mueren poco después de la implantación y se ven comprometidas su habilidad para mantener la masa interior de las células y la exhibición de los defectos pre y posnatales heterocigotas asociados con la reducción de las tasas de proliferación. BRD4 regula los genes expresados durante M/G1, incluyendo los genes asociados al crecimiento, y permanece unido a la cromatina durante todo el ciclo celular (Dey, et al. (2009) Mol. Biol. Cell 20: 4899-4909). BRD4 también se asocia físicamente con complejo mediador y P-TEFb (CDK9/ciclina T1) para facilitar la elongación transcripcional (Yang, et al. (2005) Oncogene 24: 1653-1662; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19: 535-545). CDK9 es una diana validada en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y se encuentra unido a la transcripción dependiente de c-Myc (Phelps, et al. Blood 113: 2637-2645; Rahl, et al. (2010) Cell 141: 432-445).

40

BRD4 se transloca a la proteína NUT en pacientes con carcinoma letal de la línea media, una forma agresiva de carcinoma de células escamosas humanas (French, et al. (2001) Am. J. Pathol. 159: 1987-1992; French, et al. (2003) Cancer Res. 63: 304-307). Los análisis *in vitro* con ARNi apoyan un rol causal para BRD4 en esta translocación cromosómica t(15;19) recurrente. La inhibición farmacológica de los bromodominios BRD4 tiene como resultado la detención/diferenciación del crecimiento de las líneas celulares BRD4 NUT *in vitro* e *in vivo* (Filippakopoulos, et al. "Selective Inhibition of BET Bromodomains", (Nature, 2010, 468, 1067-1073)).

50

Las proteínas que contienen bromodominio (tales como las proteínas BET) también se han involucrado en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) regulan el acoplamiento de complejos de cromatina dependientes de la acetilación de histonas que controlan la expresión génica inflamatoria (Hargreaves, et al. (2009) Cell 138: 129-145; LeRoy, et al. (2008) Mol. Cell 30: 51-60; Jang, et al. (2005) Mol. Cell

55

19: 523-534; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19: 535-545). Los genes inflamatorios claves (genes de respuesta secundaria) se encuentran regulados por disminución tras la inhibición de la subfamilia BET y los genes no receptivos (genes de respuesta primaria) se encuentran equilibrados para la transcripción. La inhibición de BET con bromodominio protege contra choques endotóxicos inducidos por LPS y sepsis inducida por bacterias *in vivo* 5 (Nicodeme, et al. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic", (Nature, 2010, 468, 1119-1123)).

Las proteínas que contienen bromodominio (tales como las proteínas BET) también desempeñan un rol en enfermedades víricas. Por ejemplo, BRD4 se encuentra involucrada en el virus del papiloma humano (HPV). En la fase primaria de la infección por HPV de los epitelios basales, el genoma viral se mantiene en un episoma 10 extracromosómico. En algunas cepas del HPV, la unión de BRD4 a la proteína HPV E2 funciona para unir el genoma viral a los cromosomas. E2 es crucial tanto para la represión de E6/E7 como para la activación de los genes virales de HPV. La interrupción de BRD4 o de la interacción de BRD4-E2 bloquea la activación genética dependiente de E2. BRD4 funciona también para unir otras clases de genomas virales a cromatina huésped (por ejemplo, virus del Herpes, virus Epstein-Barr).

15 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" hacen referencia a revertir, aliviar, retrasar el comienzo o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, puede administrarse el tratamiento después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas, es decir, tratamiento terapéutico. En otras 20 realizaciones, puede administrarse el tratamiento en ausencia de los síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del comienzo de los síntomas (por ejemplo, en virtud de un historial de síntomas y/o en virtud de factores genéticos o de susceptibilidad), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento puede continuarse después de la resolución de los síntomas, por ejemplo, para prevenir o retrasar su reaparición.

25 En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe una o más de BRD2, BRD3, BRD4, BRDT y/u otro miembro de las proteínas que contiene bromodominio, o una mutación de las mismas. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe dos o más de BRD2, BRD3, BRD4, BRDT y/u otro miembro de las proteínas que contiene bromodominio, o una mutación de las mismas. Los compuestos proporcionados son inhibidores de una o 30 más proteínas que contienen un bromodominio, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT y son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de una o más proteínas que contienen bromodominio, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un ser humano con un trastorno mediado por una proteína que contiene un bromodominio, tal como un trastorno mediado por BET, mediado por BRD2, mediado por BRD3, mediado por BRD4 y/o mediado por BRDT 35 que comprende la etapa de inhibir una proteína que contiene un bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas.

Como se usa en el presente documento, las expresiones trastornos o afecciones "mediadas por una proteína que contiene un bromodominio", "mediadas por BET", "mediadas por BRD2", "mediadas por BRD3", "mediadas por 40 BRD4" y/o "mediadas por BRDT" se refieren a cualquier enfermedad u otra afección letal en la que se sabe que una o más de las proteínas que contienen bromodominio, tales como las proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas, desempeñan una función. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se relaciona con el tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que una o más proteínas que contienen bromodominio, tales como proteínas BET, tales como 45 BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas, desempeñan una función.

Las enfermedades y afecciones tratables usando los compuestos de acuerdo esta invención incluyen, de modo no taxativo, cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedades autoinmunes e infecciones víricas. En una realización, se trata un paciente humano con un compuesto de la Fórmula (I) y un 50 portador, adyuvante o vehículo adecuado, donde dicho compuesto se encuentra presente en una cantidad para inhibir de forma medible la actividad de una proteína que contiene bromodominio (tal como la proteína BET, por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT) en el paciente.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con esta invención para su uso en el tratamiento de un 55 ser humano con cáncer u otro trastorno proliferativo. En algunos aspectos de la invención, la enfermedad a tratar es cáncer. Los ejemplos de cánceres tratados usando los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acinosas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma

adenoide quístico, adenoma, tumor adenomatoide odontogénico, carcinoma adenoescamoso, neoplasma de tejido adiposo, carcinoma de la corteza suprarrenal, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, leucemia agresiva de células NK, linfoma relacionado con sida, rhabdomioma alveolar, sarcoma de parte blanda alveolar, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico tiroideo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor teratoideo/rabdoideo atípico, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer óseo, tumor de Brenner, tumor pardo, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mielóide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma de plexos coroideos, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplástico de células pequeñas redondas, linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumor disembrionario neuroepitelial, disgerminoma, carcinoma embrional, neoplasma de la glándula endócrina, tumor de seno endodérmico, linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía, cáncer esofágico, fetus in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer folicular tiroideo, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de hueso de células gigantes, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebral, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginandroblastoma, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cuello y cabeza, hemangiopericitoma, neoplasia maligna hematológica, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer pulmonar, linfangioma, linfangiosarcoma, linfocitoma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor tritón maligno, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor mediastinal de células germinales, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de las células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumores de Muller mixtos, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma en la glándula pituitaria, tumor de la glándula pituitaria, plasmocitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico precursor de linfocitos T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma efusivo primario, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rhabdomioma, rhabdomioma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, Schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor de las gónadas sexuales, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células pequeñas redondas y azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejido blando, somatostatina, verruga del hollín, tumor medular, linfomas de zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, teca, cáncer de tiroides, carcinoma de células de transición, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de las vías ópticas, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms.

45

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un ser humano con un trastorno proliferativo benigno. Dichos trastornos proliferativos benignos incluyen, pero sin limitación, tumores de tejido blando benignos, tumores óseos, tumores medulares y cerebrales, tumores en los párpados y órbitas de los ojos, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endócrina múltiple, pólipos nasales, tumores de la glándula pituitaria, prolactinoma, hipertensión intracraneal, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos en tiroides, neoplasmas quísticos del páncreas, hemangiomas, nódulos pólipos y quistes en las cuerdas vocales, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste piloso, granuloma piógeno y síndrome de poliposis juvenil.

55

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un ser humano con eventos inflamatorios infecciosos y no infecciosos y enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunes e inflamatorios que se tratan utilizando los compuestos y métodos descritos en el presente documento incluyen enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemadura solar, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis,

miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo a injertos de tejido, rechazo hiperagudo de transplante de órganos, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad autoinmune poliglandular (también conocida como síndrome
 5 autoinmune poliglandular), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomérulo nefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo I, shock séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto,
 10 dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, escleracierna, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de sufrimiento respiratorio agudo y lesión de isquemia/reperusión) y enfermedad de Graves.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones para
 15 su uso en el tratamiento de un ser humano con síndromes sistémicos de respuesta inflamatoria tales como choques endotóxicos inducidos por LPS y/o sepsis inducida por bacterias.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un ser humano con infecciones y enfermedades víricas. Los ejemplos de infecciones y enfermedades víricas
 20 tratadas utilizando los compuestos y métodos descritos en el presente documento incluyen virus del ADN basados en episomas, pero sin limitación, virus del papiloma humano, virus herpéticos, virus Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un ser humano, que padece una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas
 25 anteriormente. Se describe en el presente documento un método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos proporcionados, que funcionan inhibiendo un bromodominio y, en general, modulando la expresión génica, para inducir varios efectos celulares, en particular la inducción o represión de la expresión genética, deteniendo la proliferación celular,
 30 induciendo la diferenciación celular y/o induciendo la apoptosis, a un sujeto que necesite tal tratamiento.

Se describe en el presente documento un método terapéutico para modular la metilación de proteínas, la expresión genética, la proliferación celular, la diferenciación celular y/o apoptosis *in vivo* en las enfermedades mencioandas
 35 anteriormente, en particular el cáncer, las enfermedades inflamatorias y/o las enfermedades víricas que comprenden la administración a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos proporcionados.

Se describe en el presente documento un método para regular la actividad de los promotores endógenos o heterólogos mediante el contacto de una célula con un compuesto proporcionado.
 40

Se describe en el presente documento el uso de los compuestos proporcionados para la producción de composiciones farmacéuticas que se utilizan en el tratamiento y/o profilaxis y/o mejora de enfermedades, trastornos,
 dolencias y/o afecciones como se mencionan en el presente documento.

45 Se describe en el presente documento el uso de los compuestos proporcionados para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o trastornos receptivos o sensibles a la inhibición de las proteínas que contienen bromodominio, en particular aquellas enfermedades mencionadas anteriormente, tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades inflamatorias,
 enfermedades víricas.

50 Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz en el tratamiento o en la disminución de la gravedad del cáncer u otros trastornos proliferativos. La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente particular, su modo de administración
 55 y similares. Los compuestos proporcionados se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento, hace referencia a una unidad físicamente separada de agente adecuado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico bien fundado. El

nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, de acuerdo con la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Se describe en el presente documento un método para inhibir las proteínas que contiene bromodominio en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado o una composición del mismo.

Se describe en el presente documento un método para inhibir una proteína que contienen bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas, la actividad en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado o una composición del mismo.

La expresión "muestra biológica", como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material sometido a biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de una proteína, por ejemplo, una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT, o una mutación de las mismas, en una muestra biológica es útil para una serie de fines que son conocidos para el experto en la técnica. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero sin limitación, transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos.

Se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad de una o más proteínas con bromodominio, tales como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT o una mutación de las mismas, en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una composición que comprenda dicho compuesto. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una composición farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un ser humano con un trastorno modulado por una o más proteínas que contienen bromodominio, tal como una proteína BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRDT, o una mutación de las mismas.

Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

Dependiendo de la afección o enfermedad particular que se va a tratar, también pueden estar presentes en las composiciones de esta divulgación agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar dicha afección o pueden administrarse de forma separada como parte de una pauta posológica. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se trata".

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco epigenético. Como se usa en el presente documento, la expresión "fármaco epigenético" hace referencia a un agente terapéutico que dirige un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen las histona lisina metiltransferasas, histona arginina metiltransferasas, histona demetilasas, histona deacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen, pero sin limitación, vorinostat.

Pueden combinarse otros tratamientos, agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con un compuesto proporcionado para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de tratamientos o agentes anticáncer que pueden utilizarse en combinación con compuestos de la fórmula I incluyen cirugía, radioterapia (por

ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endócrina, un modificador de respuesta biológica (por ejemplo, un interferón, una interleucina, factor de necrosis tumoral (TNF), hipertermia y crioterapia, un agente para atenuar todo efecto adverso (por ejemplo, un antiemético) y cualquier otro fármaco quimioterapéutico aprobado.

5

Un compuesto proporcionado también puede utilizarse ventajosamente en combinación con uno o más compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen un inhibidor de aromatasas, un antiestrógeno, un antiandrógeno, un agonista gonadorelin, un inhibidor de topoisomerasa I; un inhibidor de topoisomerasa II; un agente activo de microtúbulos; un agente alquilante; un retinoide, un carotenoide o un tocoferol, un inhibidor de ciclooxigenasa; un inhibidor de MMP; un inhibidor de mTOR; un antimetabolito; un compuesto de platino; un inhibidor de metionina aminopeptidasa; un bisfosfonato; un anticuerpo antiproliferativo; un inhibidor de heparanasa; un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de proteasoma; un compuesto utilizado en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; un inhibidor de Flt-3; un inhibidor de Hsp90; un inhibidor de la proteína quinesina husillo; un inhibidor de MEK; un antibiótico antitumoral; una nitrosourea; un compuesto que dirija/disminuya la actividad de la proteína o el lípido cinasa, un compuesto que dirija/disminuya la actividad de la proteína o el lípido fosfatasa o cualquier otro compuesto antiangiogénico adicional.

Los ejemplos de inhibidores de aromatasas incluyen esteroides, tales como atamestano, exemestano y formestano, y no esteroides, tales como aminoglutatimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol.

Los ejemplos de antiestrógenos incluyen tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Los antiandrógenos incluyen, pero sin limitación, bicalutamida. Los agonistas de gonadorelina incluyen, pero sin limitación, abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

25

Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa I incluyen topotecán, gimitecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

30

Los ejemplos de agentes activos de microtúbulos incluyen compuestos estabilizantes de microtúbulos, compuestos desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulina incluyendo, pero sin limitación, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolida; colchicina y epotilonas, y derivados de los mismos.

35

Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosoureas tales como carmustina y lomustina.

Los ejemplos de inhibidores de ciclooxigenasa incluyen inhibidores Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como lumiracoxib.

Los inhibidores ejemplares de metaloproteinasas de matriz ("inhibidores MMP") incluyen inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, batimastat, marimastat, prinomastat, metastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B y AAJ996.

45

Los inhibidores ejemplares de mTOR incluyen compuestos que inhiben la diana mamífera de rapamicina (mTOR) y poseen actividad anti-proliferativa como sirolimus, everolimus, CCI-779 y ABT578.

50

Los antimetabolitos ejemplares incluyen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico como pemetrexed.

Los compuestos ejemplares de platino incluyen carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino.

55

Los inhibidores ejemplares de metionina aminopeptidasa incluyen bengamida o un derivado de la misma y PPI-2458.

Los bifosfonatos ejemplares incluyen ácido etidrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido

alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

Los anticuerpos anti-proliferativos ejemplares incluyen trastuzumab, trastuzumab-DMI, cetuximab, bevacizumab, rituximab, PRO64553 y 2C4. El término "anticuerpo" está pensado para incluir anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados por al menos dos anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos, siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada.

Los inhibidores ejemplares de heparanasa incluyen compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato, como PI-88 y OGT2115.

La expresión "un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", como H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se dirige a, disminuye o inhibe la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un inhibidor de farnesil transferasa como L-744832, DK8G557, tipifarnib y lonafarnib.

Los ejemplos de inhibidores de telomerasa incluyen compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa, tales como compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, tal como telomestatina.

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma, incluyendo, pero sin limitación, bortezomib.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" incluye inhibidores de tirosina cinasa tipo FMS que son compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa tipo FMS (Flt-3R), interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (arac) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la cinasa del linfoma anaplásico.

Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 incluyen PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

Los ejemplos de inhibidores de HSP90 incluyen compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; degradar, dirigir, disminuir o inhibir las proteínas de sustrato de HSP90 a través de la vía proteosomal de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigel danamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados a la geldanamicina; radicol e inhibidores de HDAC.

La expresión "un compuesto que dirige/disminuye la actividad de una lípido cinasa o proteína cinasa, o la actividad de una lípido o proteína fosfatasa, o cualquier otro compuesto "antiangiogénico" tal como se usa en el presente documento, incluye una proteína tirosina cinasa y/o serina y/o inhibidor de treonina cinasa o inhibidor de lípido cinasa, tal como a) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), tales como un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de PDGFR, tal como derivados de una N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de los receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad del receptor I del factor de crecimiento insulínico (IGF-IR), tales como un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de IGF-IR; d) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosinas cinasas receptoras de Trk o inhibidores de efrina B4; e) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosinas cinasas receptoras de Axl; f) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la tirosina cinasa receptora de Ret; g) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de tirosinas cinasas receptoras de Kit/SCFR; h) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de las tirosinas cinasas receptoras del c-Kit, tales como imatinib; i) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, Bcr-Abl cinasa) y mutaciones, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; o dasatinib; j) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de miembros de la familia de proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina cinasas, miembros de las familias MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK), tales como un derivado de estaurosporina desvelado en el documento US 5.093.330, tal como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; un compuesto de isoquinolina; un inhibidor de farnesiltransferasa; PD184352 o QAN697, o AT7519; k) un compuesto

que dirige, disminuye o inhibe la actividad de una proteína-tirosina cinasa, tal como mesilato de imatinib o una tirfostina tal como Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 enantiómero (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina, éster adamantílico de ácido (4-[[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad de tirosinas cinasas receptoras de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y mutaciones de ellos, tales como CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, anticuerpos E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 y E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; y m) un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la actividad del receptor de c-Met.

10

Los ejemplos de compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa incluyen inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad que no se relaciona con la inhibición de proteína o lípido cinasas, por ejemplo, talidomida y TNP-470.

15

Los ejemplos adicionales de compuestos quimioterapéuticos, de los cuales pueden ser utilizados uno o más en combinación con los compuestos proporcionados, incluyen: daunorrubicina, adriamicina, Ara C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino, PKC412, 6-mercaptopurina (6-MP), fosfato de fludarabina, octreotida, SOM230, FTY720, 6-tioguanina, cladribina, 6-mercaptopurina, pentostatina, hidroxiurea, derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, angiostatina, endostatina, amidas de ácido antranílico, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, bevacizumab, rhuMAB, rhuFab, macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, RPI 4610, bevacizumab, porfímero sódico, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisona, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona, dexametasona, fluocinolona, un alcaloide vegetal, un compuesto y/o antagonista hormonal, modificador de respuesta biológica, tales como una lincocina o interferón, un oligonucleótido antisentido o un derivado de un oligonucleótido, ARNhp o ARNip, o un compuesto diferente o un compuesto con un mecanismo de acción diverso o desconocido.

30

Para una descripción más completa de las terapias actualizadas contra el cáncer véase, The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999. También véanse los sitios web del National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) y de la Food and Drug Administration (FDA) para obtener una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA.

Otros ejemplos de agentes, de los cuales uno o más puede combinarse con un compuesto proporcionado, incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina, un tratamiento para la enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifendilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (MS) tal como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar esquizofrenia tal como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente de inmunomodulación que incluye agentes de inmunosupresión, tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador del canal iónico, riluzol o un agente contra el Parkinson; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares tal como un beta bloqueador, un inhibidor de ACE, un diurético, un nitrato, un bloqueador del canal de calcio o una estatina; un agente para tratar enfermedades hepáticas tal como corticosteroides, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar trastornos hematológicos tal como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia tal como gammaglobulina.

Los compuestos mencionados anteriormente, uno o más de los cuales puede ser utilizado en combinación con un compuesto proporcionado, pueden ser preparados y administrados tal como se describe en la técnica.

Los compuestos proporcionados pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, la posible terapia de combinación puede ocurrir en forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto proporcionado y uno o más de otros compuestos terapéuticos que se escalonan o se dan en forma independiente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Además o en forma adicional los compuestos proporcionados pueden ser

administrados especialmente en terapia para tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervenciones quirúrgicas o una combinación de las mismas. La terapia a largo plazo es tan posible como la terapia como adyuvante en casos de otras estrategias de tratamiento, tal como se ha descrito anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la 5 regresión de tumores o incluso quimioterapia preventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Dichos agentes adicionales pueden ser administrados independientemente de la composición que contiene un compuesto proporcionado, como parte de un régimen de dosis múltiple. Como alternativa, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados en una composición única con un compuesto 10 proporcionado. Si se administran como parte de un régimen de dosis múltiple, los dos agentes activos pueden ser provistos en forma simultánea, consecutiva o con un período de tiempo entre ellos, normalmente dentro de un plazo de cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, los términos "combinación", "combinado" y los términos relacionados se refieren a la administración simultánea o consecutiva de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por 15 ejemplo, un compuesto proporcionado puede ser administrado en forma simultánea o consecutiva con otro agente terapéutico en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una única forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, una realización de la invención proporciona una única forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente 20 aceptable para utilizarse en los métodos de la invención.

La cantidad del compuesto proporcionado y el agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que se puede combinar con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará de acuerdo con el huésped tratado y el modo de 25 administración particular. Preferiblemente, las composiciones deberían formularse de forma tal que sea posible administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto proporcionado.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, dicho agente terapéutico adicional y el compuesto proporcionado pueden actuar en forma sinérgica. Por consiguiente, la cantidad de agente terapéutico 30 adicional en tales composiciones será menor que la necesaria en una monoterapia que utilice solamente dicho agente terapéutico. En tales composiciones, es posible administrar una dosis de entre 0,01 - 1,000 µg/kg de peso corporal/día de agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente divulgación no superará la 35 cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas actualmente se encontrará en el intervalo de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad que se encuentra normalmente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

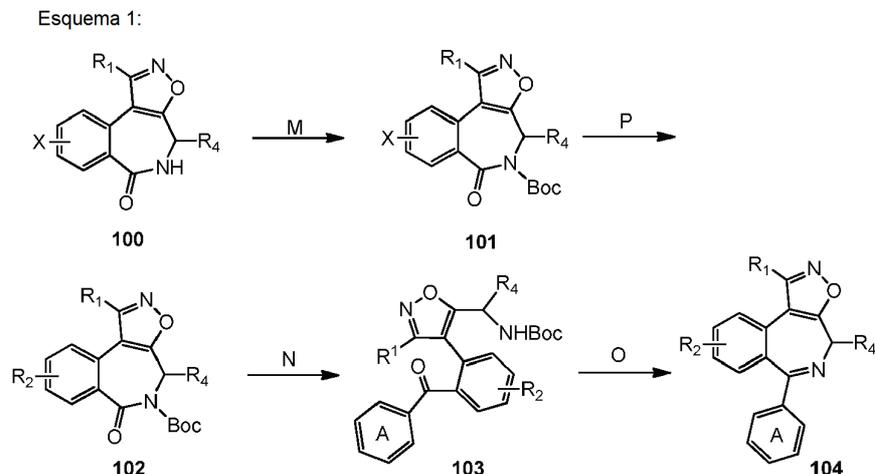
Los compuestos proporcionados, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden ser 40 incorporados a composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Se han utilizado las endoprótesis vasculares, por ejemplo, para corregir la reestenosis (reestrechamiento de la pared del vaso después de la lesión). No obstante, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables presentan riesgo de formación de coágulos o activación de 45 plaquetas. Estos efectos no deseados pueden ser evitados o mitigados mediante el recubrimiento previo del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un compuesto proporcionado. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención.

50 Ejemplos

Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros 55 métodos conocidos por un experto en la técnica se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Preparación de compuestos de Fórmula I.

El Esquema 1 a continuación, expone un método general para elaborar ciertos compuestos de la invención.



Procedimiento general para la formación de la imida 101 (Etapa M). A una solución de material de partida de lactama (intermedio **100** en el que X es un sustituyente halo individual; 1 equivalente) y DMAP (0,10 equivalente o 10 % en moles) en THF (0,5 M en concentración de sustrato) se le añadió Boc_2O (1,2 - 1,3 equivalentes). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir sólidos de color pardo. El producto en bruto puede purificarse opcionalmente en un sistema Biotage (elución en gradiente de EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 10 %: Hexanos al 90 %, después EtOAc al 10 % isocrático: Hexanos al 90 %) o cristalizarse en mezclas EtOAc:Hexanos para suministrar el producto N-Boc imida del título **101** (generalmente en el intervalo del 88 % al 97 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco.

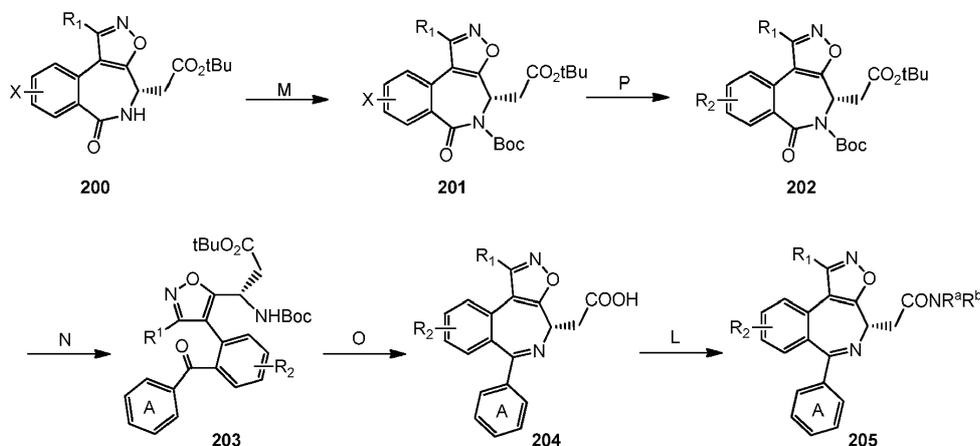
Procedimiento general para acoplamiento Suzuki (Etapa P). En un vial resellable con el producto N-Boc imida **101** anterior (1,0 equivalentes) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,10 equivalentes), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,22 equivalente), fosfato potásico tribásico, monohidrato (2,0 equivalentes), y el ácido hetero-aril borónico apropiado (1,5 equivalentes). El matraz se evacuó y se purgó (3 x), seguido de la adición secuencial de 1,4-dioxano y agua (relación típica 20:1), y el matraz se evacuó y se purgó de nuevo con N_2 (g) (3 x) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C hasta que el consumo del cloruro de arilo se detectó por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x) y el filtrado se concentró al vacío. El producto acoplado cruzado se purificó opcionalmente en un sistema Biotage (generalmente gradiente de elución usando mezclas de EtOAc-Hexanos) para producir el producto acoplado deseado **102** (con un rendimiento del 50 - 90 %).

Procedimiento general para la adición de nucleófilos a N-Boc-imida 101 (Etapa N). A una solución enfriada (-40 °C) del producto acoplado **102** (1 equivalente) en THF (0,5 M en concentración de sustrato) se le añadió en una porción el reactivo de Grignard apropiado (típicamente 1,1 - 1,5 equivalentes). Después de 5 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó opcionalmente en un sistema Biotage (típicamente un elución en gradiente de EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 30 %: Hexanos al 70 %) para producir **103** (generalmente >90 % de rendimiento) generalmente como una espuma o sólidos de color blanco.

Procedimiento general para la desprotección de TFA y la formación de azepina 104 (Etapa O). A una solución de **103** en $CHCl_3$ (0,2 M en concentración de sustrato) se le añadió TFA (10-30 equivalentes) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ~24 h. La mezcla de reacción de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El exceso de TFA se eliminó por destilación azeotrópica usando exceso de $CHCl_3$ seguido de tolueno, para proporcionar el producto **104**, que se usó opcionalmente con o sin purificación adicional.

Procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula I, donde R_4 es $-CH_2C(=O)NR^aR^b$ (Etapa I)

Esquema 2:

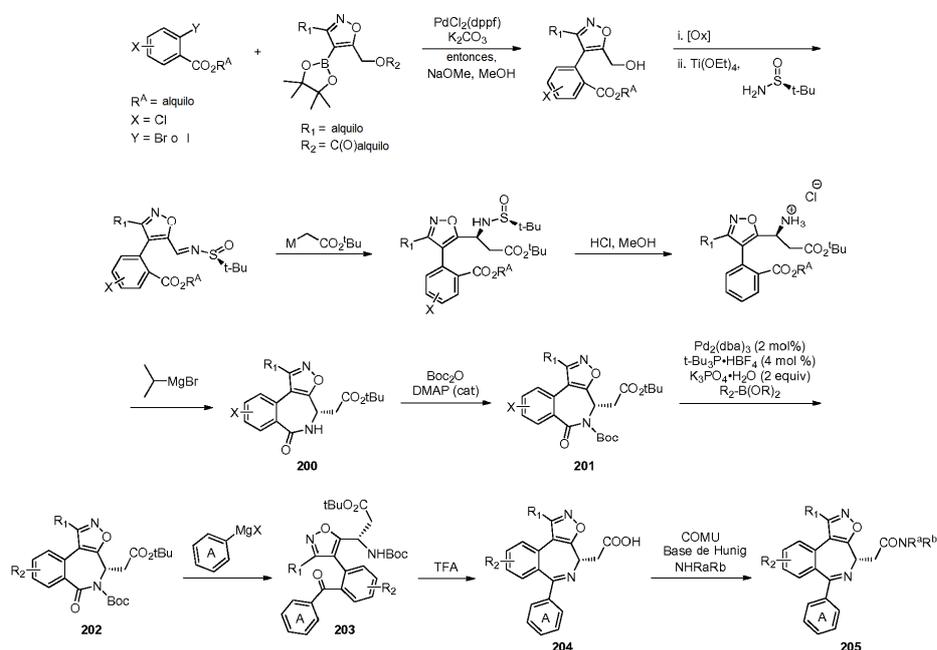


La formación de los compuestos **200** - **204** (Etapas M, P, N y O) es como se ha descrito anteriormente. A una solución de imino terc-butil éster **203** (1 equivalente) en CHCl_3 (típicamente 0,5 - 0,1 M en sustrato) se le añadió TFA (40 - 60 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 36 °C hasta que el análisis por LC-MS indicó el consumo completo del éster y la formación del ácido deseado. La mezcla de reacción de color amarillo se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío, y el exceso de TFA se elimina azeotrópicamente usando tolueno (2 x) seguido de CHCl_3 (2 x). El ácido carboxílico en bruto se seca y se usa sin purificación adicional.

- 10 A una solución enfriada (0 °C) de ácido carboxílico en bruto **204** (1 equivalente) en DMF (típicamente 0,5 - 0,1 M en concentración e sustrato) se le añadió secuencialmente base (10 equivalentes), la amina deseada (8 equivalentes), y el reactivo de acoplamiento (típicamente HATU o COMU, 1,5 equivalentes). Después de la adición completa de reactivos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación hasta que el consumo completo de ácido carboxílico se detectó por LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se concentraron al vacío. El producto de acoplamiento en bruto **205** se purificó opcionalmente en un sistema Biotage.

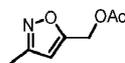
- 20 Un método alternativo a la etapa de acoplamiento descrita en la Etapa L utilizada para convertir ácido carboxílico **204** en la carboxamida correspondiente **205** es como se indica a continuación. A una solución de ácido carboxílico **204** (1 equivalente) en diclorometano anhidro se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (25 equivalentes). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se introdujo amoníaco 0,5 N en 1,4-dioxano (5 equivalentes). Después de madurar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó opcionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano:metanol = 20:1) para dar el producto de la carboxamida deseada **205** en forma de un sólido.

Esquema 3: Síntesis de la lactama 200, y elaboración para direccionar los compuestos de la estructura general 205.



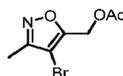
Ejemplo 1: Síntesis de 2-((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]jazepin-4-il)acetamida (401).

5 Acetato de (3-metilisoxazol-5-il)metilo.



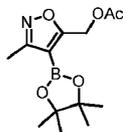
A una suspensión de N-clorosuccinimida (71,5 g, 535 mmol) en CHCl_3 (360 ml) y piridina (1,61 g, 20,3 mmol) se le añadió una solución de (*E*)-acetaldehído oxima (31,6 g, 535 mmol). Después de un periodo de 1 h, a la mezcla anterior se le añadió acetato de propargilo (35,0 g, 357 mmol) en un mínimo de CHCl_3 . Después, se añadió gota a gota trietilamina (114 g, 1124 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua para mantener la temperatura interna por debajo del punto de ebullición. Después de un periodo de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío seguido de la adición de EtOAc. La mezcla se filtró en un filtro de vidrio y el sólido se lavó con EtOAc, los filtrados combinados se evaporaron. Después de la evaporación, se añadió más cantidad EtOAc y el proceso anterior se repitió. El EtOAc se evaporó y el producto en bruto se purificó en un sistema Biotage (elución isocrática de EtOAc al 40 %: Hexanos al 60 %) y las fracciones seguidas de LC/MS para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente. LC/MS m/z 156 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Acetato de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metilo.



A una solución de acetato de (3-metilisoxazol-5-il)metilo (200 g, 1,29 mol) en AcOH (2,00 l) se le añadieron *N*-bromosuccinimida (230 g, 1,29 mol) y H_2SO_4 (140 ml, 2,62 mol). La reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en un vaso de precipitados que contenía hielo y NaHCO_3 saturado. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente y la solución básica (pH ~8-9) se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico al 2 %, se lavó con salmuera (), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó en un sistema Biotage (elución isocrática EtOAc al 10 %: Hexanos al 90 %) para dar el compuesto del título (225 g, rendimiento del 74,8 %) en forma de un aceite de color amarillo incoloro. LC/MS m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Acetato de (3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol-5-il)metilo.

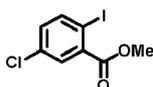


(Preparado de acuerdo con el protocolo descrito por Buchwald en J. Org. Chem. 2008, 73, 5589-5591).

- 5 En un matraz de 500 ml (en una atmósfera de N₂ (g)) se añadieron diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0,551 g, 2,12 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,50 g, 8,53 mmol). A los sólidos se les añadieron secuencialmente una solución de acetato de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metilo (24,8 g, 106 mmol) en 1,4-dioxano (65 ml), Et₃N (44,3 ml, 318 mmol), y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (24,0 ml, 160 mmol). El matraz se evacuó y se purgó secuencialmente en una atmósfera de N₂, y este proceso se repitió tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C (en una corriente constante de N₂ (g)) y se dejó en agitación durante ~4 h. El análisis por LC-MS en este punto mostró la conversión completa del bromo-isoxazol de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (100 ml). Después de 15 min de agitación, la suspensión se filtró sobre una capa de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 100 ml), se concentró al vacío, y el disolvente se cambió usando 1,4-Dioxano (2 x 50 ml). El éster de borato se usó sin purificación adicional.

15

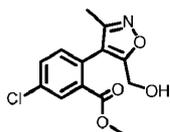
5-Cloro-2-yodobenzoato de metilo.



- 20 En un matraz de fondo redondo se añadieron NaHCO₃ (22,3 g, 266 mmol), ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (25,0 g, 89,0 mmol), DMF (88 ml), y MeI (11,1 ml, 177 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo en bruto se purificó a través de Biotage para proporcionar 5-cloro-2-yodobenzoato de metilo (25,8 g, 87,0 mmol, rendimiento del 98 %). LC/MS *m/z* 297 [M+H]⁺.

25

5-Cloro-2-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)benzoato de metilo.

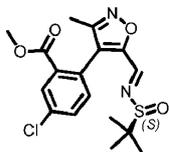


30

- En un matraz de fondo redondo se añadieron K₂CO₃ (8,86 g, 64,1 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,75 g, 2,14 mmol), t 5-cloro-2-yodobenzoato de metilo (12,7 g, 42,7 mmol). El matraz se evacuó/rellenó con N₂(g) (3 x) antes de la adición de acetato de (3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol-5-il)metilo (13,2 g, 47,0 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (120 ml). A esta solución se le añadió agua (20 ml) y la reacción se calentó a 105 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo resultante se purificó a través de Biotage (100 g, EtOAc/hex) para proporcionar una mezcla de productos acilados y desacilados. A una solución de una mezcla de productos acilados y desacilados en MeOH (120 ml) se le añadió NaOMe (0,462 g, 8,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se repartió posteriormente entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo en bruto se purificó a través de Biotage (100 g, EtOAc/hex) para dar 5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (7,13 g, 25,3 mmol, rendimiento del 59,2 %). LC/MS *m/z* 282 [M+H]⁺.

45

2-(5-((E)-((S)-terc-butilsulfznil)zmnzno)metil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato de metilo.

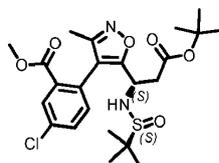


A una solución enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (4,43 ml, 50,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió una solución de DMSO (5,39 ml, 76,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La reacción se agitó durante 15 min a -78 °C, seguido de la adición de una solución de 5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (7,13 g, 25,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C, antes de la adición de Et₃N (14,1 ml, 101 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó a través de Biotage (100 g, EtOAc/Hex) para proporcionar 5-cloro-2-(5-formil-3-metilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (6,64 g, 23,74 mmol, rendimiento del 94 %). LC/MS *m/z* 280 [M+H]⁺.

A una solución de 5-cloro-2-(5-formil-3-metilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (6,64 g, 23,74 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,45 g, 28,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió Ti(OEt)₄ (9,96 ml, 47,5 mmol). Después de agitar durante 24 h, se introdujo una solución acuosa saturada de NaCl y la solución heterogénea se agitó vigorosamente durante 20 min. Después, la solución se decantó y las capas se separaron. Las sales de titanio se lavaron con EtOAc (2 x). La fase orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó a través de Biotage (100 g, EtOAc/hex) para proporcionar 2-(5-((E)-((S)-terc-butilsulfinilimino)metil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (8,13 g, 21,23 mmol, rendimiento del 89 % para dos etapas). LC/MS *m/z* 383 [M+H]⁺.

20

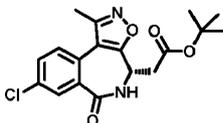
2-(5-((S)-3-(terc-butoxi)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-oxopropil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato de metilo.



25

A una solución enfriada (-10 °C) de 2-(5-((E)-((S)-terc-butilsulfinil)imino)metil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato (5,70 g, 14,89 mmol) en NMP se le añadió cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)cinc(II) (44,7 ml, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -8 °C durante 2 h antes de la adición de HCl 1 N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo en bruto se purificó a través de Biotage (gradiente EtOAc:Hex, se consiguió una separación parcial de diastereómeros durante la separación por cromatografía) para proporcionar 2-(5-((S)-3-terc-butoxi-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-oxopropil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato de metilo (4,14 g, 8,30 mmol, rendimiento del 55,8 %). LC/MS *m/z* 499 [M+H]⁺.

35 **2-((4S)-8-cloro-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo.**

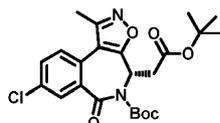


En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(5-((S)-3-(terc-butoxi)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-oxopropil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato (1,00 g, 2,00 mmol), MeOH (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,90 ml, 3,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se secó azeotrópicamente con tolueno (20 ml) y hexano (20 ml) y se secó adicionalmente a presión reducida (durante 24 h) para proporcionar 2-(5-((S)-1-amino-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)-3-metilisoxazol-4-il)-5-clorobenzoato de metilo en forma de una espuma de color blanco. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

45 La sal cloruro de amonio (0,791 g) se diluyó en THF (10 ml) y se enfrió a -30 °C. A la solución enfriada se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (2,31 ml, 6,69 mmol, 2,9 M en THF) y la reacción se agitó durante 30 minutos

mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar una espuma. La espuma se purificó en un sistema Biotage (EtOAc al 50 %:Hexano al 50 %) para producir 2-((4S)-8-cloro-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de *tert*-butilo (0,670 g, 83 % para dos etapas). LC/MS *m/z* 363 [M+H]⁺.

4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-8-cloro-1-metil-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo.

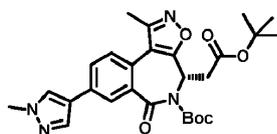


10

A una solución de 2-((4S)-8-cloro-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de *tert*-butilo (0,268 g, 0,739 mmol) y DMAP (0,018 g, 0,148 mmol) en THF (6 ml) se le añadió en una porción dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,257 ml, 1,108 mmol). Se detectó un desprendimiento vigoroso de CO₂ (g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró posteriormente al vacío para dar una espuma de color pardo. La espuma se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 20 %:Hexanos al 80 %, después isocrático EtOAc al 20 %:Hexanos al 80 %) para producir 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-8-cloro-1-metil-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo (0,342 g, 0,739 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de una espuma de color blanco. LC/MS *m/z* 463 [M+H]⁺.

20

4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo.

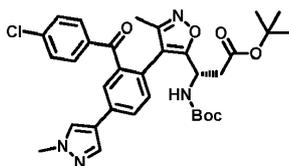


25

En un vial resellable que contenía 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-8-cloro-1-metil-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo (0,154 g, 0,333 mmol) se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,010 g, 0,110 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (6,37 mg, 0,022 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,090 g, 0,432 mmol), y fosfato potásico tribásico, monohidrato (0,153 g, 0,721 mmol). El vial se evacuó y se purgó en una atmósfera de N₂(g) (3 x). En el vial se añadieron posteriormente 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,05 ml) [relación ~20:1 en volumen de dioxano:agua]. El contenido se evacuó y se purgó de nuevo en una atmósfera de N₂ (g) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Celite. La almohadilla de filtro se aclaró con EtOAc (3 x) y el filtrado se concentró para dar un aceite de color rojo. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 50 %: Hexanos al 50 %, después EtOAc al 50 % isocrático: Hexanos al 50 %) para proporcionar 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo (0,155 g, 0,305 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de una espuma de color amarillo clara. LC/MS *m/z* 509 [M+H]⁺.

35

3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (3S)-*tert*-butilo.



45 A una solución enfriada (-40 °C) de 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-5(6H)-carboxilato de (4S)-*tert*-butilo (0,172 g, 0,338 mmol) en THF (1,5 ml, 0,2 M)

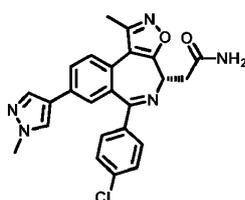
se le añadió en una porción bromuro de 4-clorofenilmagnesio (0,40 ml, 0,400 mmol, 1,0 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 5 min y posteriormente se dejó calentar a temperatura ambiente. A la solución se le añadió HCl 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar un aceite de color

5

amarillo espeso. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 65 %: Hexanos al 35 %, después EtOAc al 65 % isocrático: Hexanos al 35 %) para proporcionar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (*3S*)-*terc*-butilo (0,184 g, 0,296 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de una espuma de color blanco. LC/MS m/z 621 [M+H]⁺.

10

2-((4*S*)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)acetamida (401).



15

A una solución de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (*3S*)-*terc*-butilo (0,184 g, 0,296 mmol) en CHCl₃ (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,70 ml, 51,9 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 85 °C. Después de 24 h a 85 °C, el análisis por LC-MS (en CHCl₃) indicó la conversión completa en

20

azepina. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró para dar el azepina ácido carboxílico en forma de un aceite de color rojo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1 H), 7,93 - 7,88 (m, 2 H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 4,33 - 4,28 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H); LC/MS m/z 447 [M+H]⁺.

25

A una solución enfriada (0 °C) de azepina ácido carboxílico en bruto en DMAC (2 ml) se le añadieron secuencialmente cloruro de amonio (0,137 g, 2,56 mmol), *N,N*-diisopropilamina (0,550 ml, 3,15 mmol), y COMU (0,185 g, 0,432 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre MTBE y agua. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3 x) y finalmente con EtOAc al 50 %:MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

30

agua (2 x) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar un aceite de color rojo. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución CH₂Cl₂ al 9 %: IPA al 6 %: Hexanos al 85 % con respecto a

CH₂Cl₂ al 30 %: IPA al 20 %: Hexanos al 60 %, después isocrático CH₂Cl₂ al 30 %: IPA al 20 %: Hexanos al 60 %).

Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para producir una espuma de color amarillo claro. La espuma se

diluyó con CH₃CN (1 ml) y agua (0,5 ml), la solución se congeló y se secó para proporcionar 2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-

1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)acetamida (92,0 mg, 0,206 mmol,

rendimiento del 69,8 % para dos etapas) en forma de sólidos de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

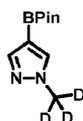
8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz,

1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,04 (s a, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27 - 3,07 (m, 2H), 2,52 (s,

3H); LC/MS m/z 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: 2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)-¹⁵N-acetamida (400).

Ácido 1-trideuterometil-4-borónico, pinacol éster.



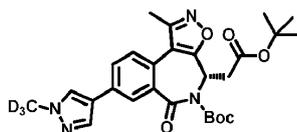
45

(Preparado de acuerdo con el protocolo establecido por Deng, et. al. en el documento WO2010118207).

A una solución enfriada (0 °C) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,61 g, 8,30 mmol) en THF (35 ml) se le añadió en porciones NaH (0,600 g, 15,00 mmol, dispersión al 60 % en aceite). La mezcla de reacción

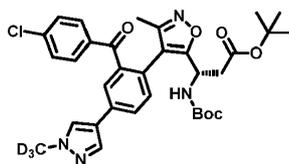
se volvió heterogénea con los precipitados. Después de la adición completa de NaH, se introdujo posteriormente D₃-yoduro de metilo (1,03 ml, 16,59 mmol, >99,5 % de átomo D) en la mezcla de reacción heterogénea. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar ácido 1-trideuterometilpirazol-4-borónico, pinacol éster (0,835 g, 3,96 mmol, rendimiento del 47,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 **4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-*e*]azepina-5(6H)-carboxilato de (4*S*)-*terc*-butilo.**



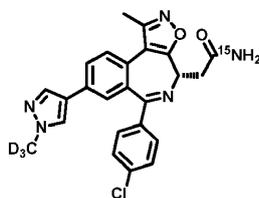
En un vial resellable que contenía 4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-8-cloro-1-metil-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-*e*]azepina-5(6H)-carboxilato de (4*S*)-*terc*-butilo (1,04 g, 2,25 mmol) se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,073 g, 0,080 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (0,054 g, 0,186 mmol), ácido 1-trideuterometilpirazol-4-borónico, pinacol éster (0,726 g, 3,44 mmol, 0,48 M) en 1,4-dioxano, y fosfato potásico tribásico, monohidrato (1,09 g, 4,73 mmol). El vial se evacuó y se purgó en una atmósfera de N₂ (g) (3 x). En el vial se añadieron posteriormente 1,4-dioxano (10 ml) y agua (0,5 ml). El contenido se evacuó y se purgó de nuevo en una atmósfera de N₂ (g) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 3-4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Celite. La almohadilla de filtro se aclaró con EtOAc (3 x) y el filtrado se concentró para dar un aceite de color rojo. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 75 %: Hexanos al 25 %, después EtOAc al 75 % isocrático: Hexanos al 25 %) para proporcionar 4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-*e*]azepina-5(6H)-carboxilato de (4*S*)-*terc*-butilo (0,871 g, 1,70 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de una espuma de color blanco. LC/MS *m/z* 512 [M+H]⁺.

30 **3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (3*S*)-*terc*-butilo**



A una solución enfriada (-40 °C) de 4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-*e*]azepina-5(6H)-carboxilato de (4*S*)-*terc*-butilo (0,870 g, 1,70 mmol) en THF (10 ml, ~0,2 M) se le añadió en una porción bromuro de (4-clorofenil)magnesio (2,40 ml, 2,40 mmol, 1 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 5 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se introdujo HCl 1 N en la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar un aceite de color amarillo espeso. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución EtOAc al 5 %: Hexanos al 95 % con respecto a EtOAc al 65 %: Hexanos al 35 %, después EtOAc al 65 % isocrático: Hexanos al 35 %) para proporcionar 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (3*S*)-*terc*-butilo (0,927 g, 1,485 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una espuma de color blanco. LC/MS *m/z* 624 [M+H]⁺.

45 **2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)-¹⁵N-acetamida**

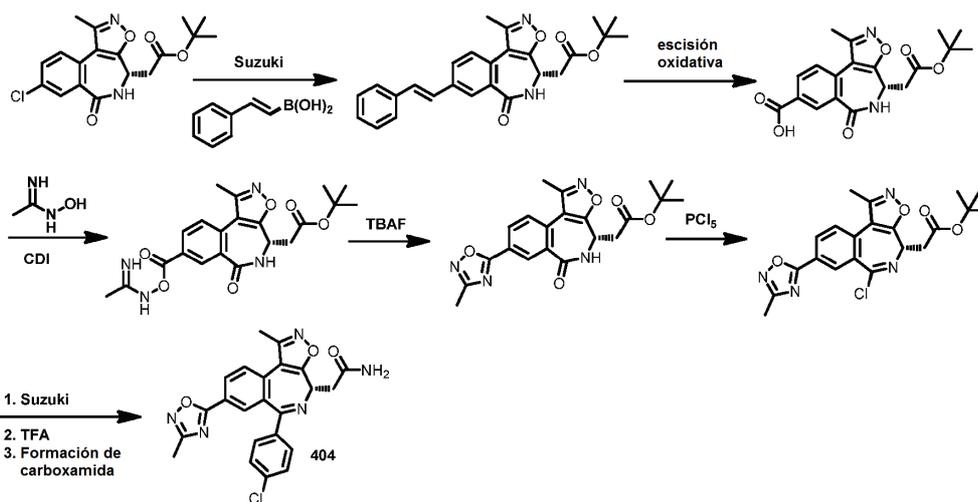


A una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-(4-clorobenzoil)-4-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metilisoxazol-5-il)propanoato de (3*S*)-*tert*-butilo (0,899 g, 1,44 mmol) en CHCl_3 (8 ml) se le añadió TFA (3,40 ml, 44,1 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 85 °C. Después de 6 h, el análisis por LC-MS indicó la conversión completa en azepina-ácido. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un aceite de color pardo claro. El exceso de TFA se eliminó azeotrópicamente usando CHCl_3 (2 x 25 ml), seguido de hexano (20 ml). El producto azepina-ácido (0,813 g, 1,44 mmol, rendimiento del 100 %) se aisló en forma de una espuma de color amarillo después del secado. Se asumió el rendimiento cuantitativo del ácido.

A una mezcla en bruto enfriada (0 °C) de azepina ácido carboxílico y cloruro de ^{15}N -amonio (0,826 g, 15,44 mmol, >99 % de átomo ^{15}N) en THF (8 ml) se le añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropilamina (4,50 ml, 25,8 mmol) y COMU (1,06 g, 2,475 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se introdujeron MTBE y agua en la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un aceite de color rojo. El aceite se purificó en un sistema Biotage (gradiente de elución CH_2Cl_2 al 9 %: IPA al 6 %: Hexanos al 85 % con respecto a CH_2Cl_2 al 30 %: IPA al 20 %: Hexanos al 60 %, después isocrático CH_2Cl_2 al 30 %: IPA al 20 %: Hexanos al 60 %). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para proporcionar sólidos de color amarillo claro. Los sólidos se diluyeron con CH_3CN (1 ml) y agua (0,5 ml), la solución se congeló y se secó para proporcionar 2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(1-trideuterometil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)- ^{15}N -acetamida (0,410 g, 0,911 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de sólidos de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,17 (s, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 89,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 87,5$ Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,18 (s a, 2H), 2,52 (s, 3H); LC/MS m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

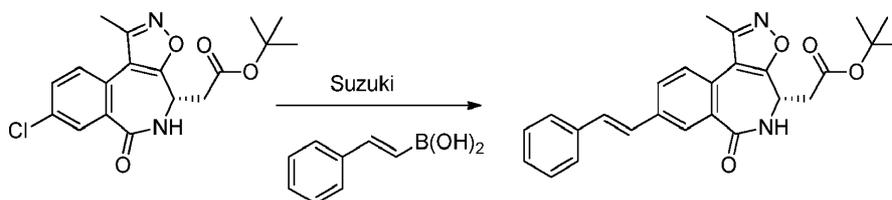
25

Ejemplo 3: Síntesis de 2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)acetamida (404).



30

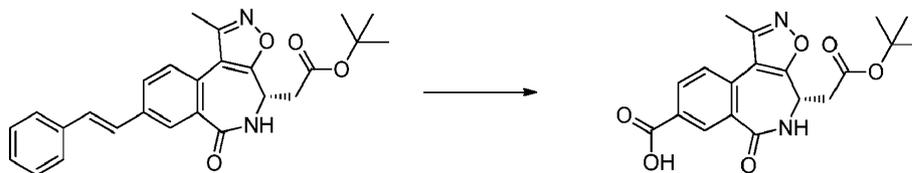
2-((4*S*)-1-metil-6-oxo-8-((*E*)-stiril)-5,6-dihidro-4H-benzo[*c*]isoxazolo[4,5-*e*]azepin-4-il)acetato de *tert*-butilo:



Se cargaron ácido (E)-estirilborónico (184 mg, 1,240 mmol), 2-((4S)-8-cloro-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo (150 mg, 0,413 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,46 mg, 10,34 μmol), (tBu)₃P-HBF₄ (6,00 mg, 0,021 mmol), fosfato potásico tribásico, monohidrato (307 mg, 1,447 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml)/H₂O (0,1 ml) en un vial equipado con una barra de agitación y un tapón. El tubo se desoxigenó al vacío/rellenó con nitrógeno (4 ciclos), y después se calentó a 100 °C durante 2 h. La solución se enfrió, se concentró, después se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando un sistema de cromatografía Biotage automatizado para dar el compuesto del título. LC/MS m/z 431 [M+H]⁺.

10

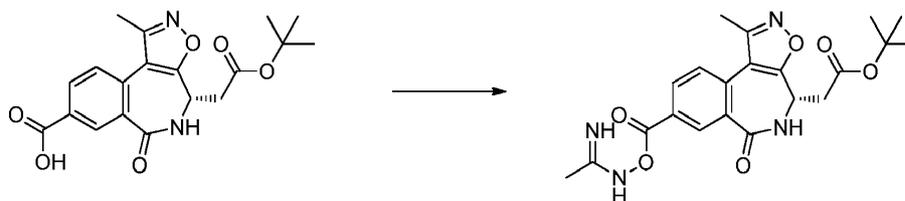
Ácido (4S)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-8-carboxílico:



15

El compuesto del título se preparó por escisión oxidativa de 2-((4S)-1-metil-6-oxo-8-((E)-stiril)-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo usando el protocolo descrito en J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3824-3825. LC/MS m/z 317 [M-^tBu+H]⁺.

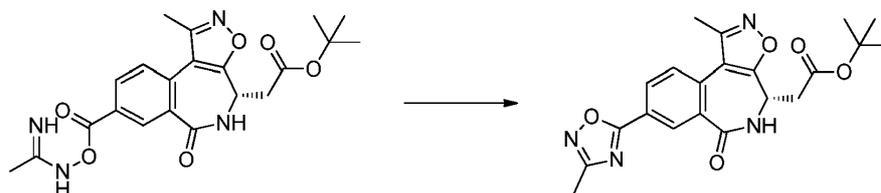
2-((4S)-8-((acetimidamidooxi)carbonil)-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo:



25 A una solución de ácido (4S)-4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepina-8-carboxílico (100 mg, 0,269 mmol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió CDI (43,5 mg, 0,269 mmol). Después de 5 h, se añadió más cantidad de CDI (43,5 mg, 0,269 mmol), y la reacción se calentó a 55 °C durante 18 h. Después, se añadió N-hidroxiacetimidamida (199 mg, 2,69 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C. Después de 1 h, se añadió agua a temperatura ambiente y el producto deseado se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH, 10:0 a 9:1) para dar el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 55 %). LC/MS m/z 429 [M +H]⁺.

2-((4S)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo:

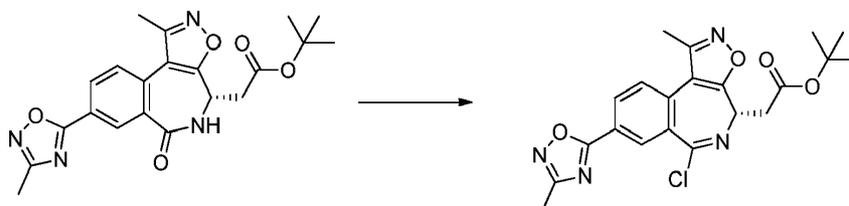
35



A una solución de 2-((4S)-8-((acetimidamidooxi)carbonil)-1-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo (75 mg, 0,175 mmol) en MeCN (4 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF) (525 μ l, 0,525 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color amarillo-naranja se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y después a 55 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se secó formando un azeótropo con tolueno (2 x). Al residuo seco se le añadió MeCN anhidro (4 ml) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 90 min, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc, 8:2 a 0:10) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 70 %).

15

2-((4S)-6-cloro-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo:

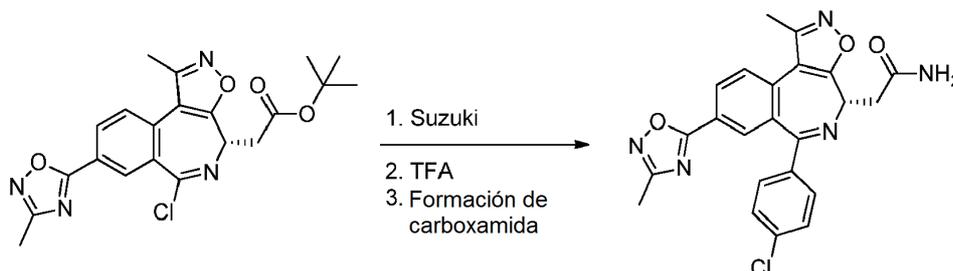


15

A una solución de 2-((4S)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo (70 mg, 0,171 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió en una porción PCl_5 (60,4 mg, 0,290 mmol). Después de agitar durante 1 h, se introdujo Na_2CO_3 acuoso 2 M en la mezcla heterogénea de color naranja. La mezcla bifásica se extrajo posteriormente con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución, EtOAc 5 %: Hexano al 95 % con respecto a EtOAc al 50 %: Hexano al 50 %) para producir 2-((4S)-6-cloro-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo (50,0 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 68,4 %). LC/MS m/z 425 [M(aducto MeOH)+H]⁺

20

25 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetamida (404):



30 Se cargaron ácido 4-clorofenilborónico (36,5 mg, 0,233 mmol), 2-((4S)-6-cloro-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo (50 mg, 0,117 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (6,74 mg, 5,83 μ mol), y tolueno (3 ml) en un tubo de reacción desechable equipado con una barra de agitación y un tapón. El tubo se desoxigenó al vacío/rellenó con nitrógeno (4 ciclos). Se añadió una solución de carbonato sódico (2,0 M, 117 μ l, 0,233 mmol) y el tubo se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando un sistema de cromatografía Biotage automatizado para dar 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de terc-butilo. Se cargaron 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acetato de tert-butilo (50 mg, 0,099 mmol), TFA (3,81 ml, 49,5 mmol), y CH_2Cl_2 (6 ml) en un matraz de fondo

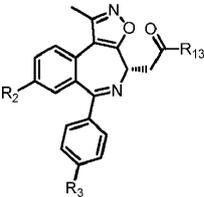
35

redondo equipado con una barra de agitación y un tapón, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentraron. El ácido en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 , se concentró a sequedad y se secó al vacío. Se cargaron ácido 2-((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-benzo[c]isoxazolo[4,5-e]azepin-4-il)acético en bruto (0,099 mmol), clorhidrato de amoníaco (106 mg, 1,980 mmol), base de Hunig (259 μl , 1,485 mmol) y DMF (5 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y un tapón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se enfrió 0 °C y se agitó durante 5 min. Se añadió COMU (85 mg, 0,198 mmol) a 0 °C y la solución de color naranja resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . El producto se extrajo con MTBE (4 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad, después se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema Biotage para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se fabricaron usando el protocolo general que se ha descrito anteriormente.

15

Tabla 1.

Compuesto n.º	R ₂	R ₃	R ₁₃	Datos físicos	Síntesis
					
400		Cl	¹⁵ NH ₂	LC/MS <i>m/z</i> 450 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 89,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 87,5 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,18 (s a, 2H), 2,52 (s, 3H).	Descrito anteriormente
401		Cl	NH ₂	LC/MS <i>m/z</i> 446 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,04 (s a, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27 - 3,07 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).	Descrito anteriormente
402		Cl	N(CH ₃) ₂	LC/MS <i>m/z</i> 474 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 4,54 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s a, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,53 (m, 3H).	Sintetizado como un subproducto durante la síntesis del compuesto 401
403		Cl	NH ₂	LC/MS <i>m/z</i> 457 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,18 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	Sintetizado a través de la ruta para el compuesto 401, usando ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico.

404		Cl	NH ₂	LC/MS <i>m/z</i> 448 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (dd, <i>J</i> = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,06 (s a, 1H), 4,41 (s a, 1H), 3,20 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	Descrito anteriormente
405		Cl	OH	LC/MS <i>m/z</i> 447 [M+H] ⁺ ; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).	Descrito anteriormente, formación de carboxamida ausente

EJEMPLO 4: Medidas de IC₅₀ de inhibidores con ensayo de unión de BRD4 AlphaLisa Se clonó BRD4 BD1₄₂₋₁₆₈ marcado con epítipo Flag/His, se expresó y se purificó hasta homogeneidad. Se evaluaron la unión a y la inhibición de BRD4 mediante monitorización la unión de péptido de tetraacetilo H4 (Millipore #12 379) con la diana con tecnología AlphaLisa (Perkin Elmer). Específicamente, se combinó BRD4(BD1) (30 nM final) en una placa ProxiPlate de 384 pocillos con péptido (200 nM final) en HEPES 40 mM (pH 7,0), NaCl 40 mM, DTT 1 mM, BSA 0,01 % (p/v) y Brij 35 0,008 % (p/v) en presencia de DMSO (DMSO 1,2 % final) o en dilución seriada del compuesto en DMSO. Después de incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadieron perlas donantes de estreptavidina Alpha y perlasceptoras anti Flag AlphaLisa hasta una concentración final de 10 µg/ml de cada una. Después de tres horas, se leyeron las placas de equilibrio en un instrumento Envision y se calcularon los CI₅₀ con un ajuste no lineal a una curva de cuatro parámetros. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 2, más adelante.

EJEMPLO 5: Ensayos basados en células

Ensayo de cuantificación de ARN de cMyc (Ensayo QuantiGene®) Se cosecharon células MV4:11 (AML) o Raji (linfoma de Burkitt) en una placa de 96 pocillos y se incubaron en presencia de diversas concentraciones de compuestos durante 4 horas. Se cuantificaron los niveles relativos de ARNm mediante un ensayo QuantiGene 2.0 (Affymetrix) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se detectaron señales con un lector de placas Envision (Perkin-Elmer). Se promediaron los duplicados biológicos y se normalizaron para el control de vehículo (DMSO) para calcular los niveles porcentuales de ARNm de MYC.

Ensayo de cuantificación de IL-6 basado en células (ELISA, ensayo Mesoscale) Se sembraron 100.000 células THP-1 en RPMI1640-10 % FBS en placas de 96 pocillos. Se añadió LPS (E. Coli, Invitrogen) en RPMI-FBS al 10 % a una concentración final de 4 µg/ml a los pocillos y luego se incubaron las células en presencia de diversas concentraciones de compuestos durante 16 horas. Se centrifugaron las placas (2 rpm, 5 minutos), se transfirió una alícuota de 25 µl de sobrenadante a una placa para ELISA (Mesoscale technology, MSD) y se llevó a cabo la detección de IL-6 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se determinó la cantidad de células en cada pocillo con CellTiter-Glo® (Promega). Se utiliza la relación valor ELISA/valor CellTiter-Glo para calcular el porcentaje de inhibición de la secreción de IL-6. El resultado de estos ensayos para determinados compuestos de la invención se exponen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Actividad de compuestos de ejemplo de la invención.

Compuesto n.º	CI ₅₀ AlphaScreen (µM)	CE ₅₀ celular IL-6 (µM)	CE ₅₀ celular MYC (µM)
400	0.018	0.005	0.008
401	0.014	0.015	0.013
402	0.013	0.007	0.023
403	0.028	0.029	0.036
404	0.270	0.036	0.206
405	0.175	0,42	0.833

EJEMPLO 6: Inhibición del crecimiento al 50 % (GI₅₀) de línea celular de cáncer *in vitro*

Más adelante se muestra la concentración de Compuesto 401 necesaria para inhibir el crecimiento en un 50 % (GI₅₀) en líneas de células cancerosas especificadas.

Línea celular	GI ₅₀ (µM)	Tipo celular
LP1	0.005	Mieloma múltiple
KMS11	0,1	Mieloma múltiple
OPM2	0,01	Mieloma múltiple
U2932	0.625	DLBCL
SU-DHL-8	0,1	DLBCL
SU-DHL-10	0,1	DLBCL
SU-DHL-4	0,15	DLBCL
KARPAS 422	0,02	DLBCL
OCI-LY-19	0,06	DLBCL
HT	0,1	DLBCL
WSU-DLCL-2	0.045	DLBCL
SU-DHL-5	0.325	DLBCL
SU-DHL-6	0,06	DLBCL
DB	0,15	DLBCL
DOHH2	0,06	DLBCL
MV4-11	0.015	AML
THP-1	0.065	AML
ML-2	0,06	AML
MOLM-13	0,09	AML
ZR-75-1	0,3	Mama
143B	0,23	Osteosarcoma
A2780	0,09	Ovario
A549	0,46	Pulmón
H23	0,21	Pulmón
H526	0,01	Pulmón
DLD-1	0,48	Colorrectal
HT29	0,2	Colorrectal
LP1	0.005	Mieloma múltiple

Línea celular	GI ₅₀ (µM)	Tipo celular
KMS11	0,1	Mieloma múltiple
OPM2	0,01	Mieloma múltiple

Método para la determinación de GI₅₀

Se colocaron células adherentes en placas de 96 pocillos y al día siguiente se añadieron titulaciones del compuesto a las células. Se colocaron células en suspensión directamente en placas de 96 pocillos que contenían titulaciones del compuesto. Las titulaciones del compuesto comprendían 9 diluciones al medio. Se incubaron las células durante 72 horas antes del análisis de viabilidad con resazurina. Se representó la viabilidad relativa a células tratadas con DMSO para determinar los valores absolutos de GI₅₀.

10 EJEMPLO 7: Inhibición del crecimiento tumoral

Este estudio investigó los efectos del Compuesto 401 sobre la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de ratón de xenoinjertos subcutáneos de células de linfoblastos MV4-11.

15 Descongelación de células MV4-11

Se descongeló un tubo de células MV4-11 (de ATCC) de acuerdo con el siguiente procedimiento: (1). Se descongelaron las células mediante agitación suave del vial en un baño de agua a 37 °C. Se mantuvieron el anillo tórico y la tapa fuera del agua con el fin de reducir la posibilidad de contaminación. El proceso completo debe ser rápido (aproximadamente 2 minutos). (2). Se retiró el vial del baño de agua en cuanto el contenido se descongeló y se descontaminó mediante rociado con etanol al 75 %. A partir de este momento, todas las operaciones deberían ser llevadas a cabo en condiciones asépticas. (3). Se transfirió el contenido de los viales a un tubo de centrifuga que contenía 10 ml de medio de cultivo completo (RPMI 1640 + FBS al 10 %) y se centrifugó a 1000 rpm durante 3 minutos. Se desechó el sobrenadante. (4). Se resuspendió el sedimento con los 3 ml de medio. Se transfirió la suspensión a un matraz de 150 cm². Se añadieron 27 ml de medio de cultivo completo y se mezcló. (5). Las células se incubaron a 37 °C con CO₂ al 5 %.

Subcultivo de las células MV4-11

Las células MV4-11 se dividieron de acuerdo con el siguiente procedimiento: (1). Se aspiraron las células mediante pipeteo suave. (2). Se añadieron 5 ml de la suspensión celular a un nuevo matraz de 175 cm², se añadieron 30 ml de medio de cultivo completo y se agitó suavemente el matraz para extender la suspensión en la base. La proporción del subcultivo fue 1:6. (3). Se observaron las células en un microscopio invertido y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %.

Cultivo de células MV4-11

Se cultivaron las células MV4-11 de acuerdo con el siguiente procedimiento: (1). Se cultivaron las células en 90 % de confluencia y la viabilidad no fue menor de 90 %. Se transfirieron las células MV4-11 a un tubo cónico y se centrifugaron a 1000 rpm durante 6 minutos y se desechó el sobrenadante; (2). Se lavaron las células con 50 ml de PBS dos veces, se contaron las células viables en un contador y se obtuvieron 10,6 x 10⁸ células; (3). Se añadieron 10,6 ml de PBS para producir una suspensión celular 100 x 10⁶ células/ml; (4). Se añadieron 10,6 ml de Matrigel y se mezclaron.

45 Inyección de células MV4-11

Se adquirieron un total de 120 ratones hembra sin pelo. Estos ratones tuvieron 3 días de período de adaptación antes de que se comenzaran los experimentos. Se llevó la suspensión celular a la habitación de animales dentro de un recipiente refrigerado. Se implantaron 200 µl de 10 x 10⁶ células MV4-11 en Matrigel al 50 % por vía subcutánea (s.c.) a los ratones en el costado derecho al principio del estudio. Todos los ratones fueron observados todos los días para controlar su estado de salud y el tamaño de los tumores.

Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de 150-200 mm³, se seleccionaron 100 de los 120 ratones de

acuerdo con su volumen tumoral y se repartieron en 10 grupos al azar antes de la dosificación. Cada grupo consistía en 10 ratones portadores de tumores (n = 10/grupo).

Se trataron los ratones portadores de tumores con el Compuesto 401 o con vehículo mediante inyección subcutánea (5 ml/kg) o dosis oral (10 ml/kg) a partir del día posterior a la división al azar y durante 29 días de acuerdo con la Tabla 3.

Tabla 3. Diseño del estudio

Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Ruta	Concentración (mg/ml)	Cronograma	Hembras/Grupo	Duración (días)
1.	Vehículo	-	SC	-	BID	10	30
2.	Compuesto 401	1,5	SC	0,3	BID	10	30
3.	Compuesto 401	3	SC	0,6	BID	10	12
4.	Compuesto 401	3	SC	0,6	QD	10	30
5.	Compuesto 401	3	PO	0,3	QD	10	30
6.	Compuesto 401	6	PO	0,6	QD	10	30
7.	Compuesto 401	10	PO	1,0	QD	10	30

QD 1 dosis a 0 horas, BID: 2 dosis a 0 y 12 horas. El grupo 3 dejó de recibir dosis desde el día 13 hasta el día 21 y recibió dosis nuevamente a partir del día 21 a 30 mpk. El grupo 5 dejó de recibir dosis desde el día 9 hasta el día 28 y recibió dosis nuevamente a partir del día 28 a 1.5 mpk. El grupo 10 dejó de recibir dosis desde el día 13 hasta el día 21 y recibió dosis nuevamente a partir del día 21 a 30 mpk. PO = administración oral SC es administración subcutánea.

- 10 Los ratones se pesaron en el momento de cada dosis y se registró cada día. Los ratones fueron observados detenidamente para determinar cualquier indicación de efectos secundarios adversos relacionados con el tratamiento, los cuales fueron registrados cuando los hubo. Se definió la tolerabilidad aceptable como un descenso de peso corporal promedio grupal de menos del 20 % durante el estudio y no más de 10 % de mortalidad relacionada con el tratamiento en un grupo de animales. Se midió el tamaño de los tumores tres veces por semana en dos dimensiones con un calibre y se expresó el volumen tumoral (V) en mm³ mediante la fórmula: $V = 0,5 a \times b^2$ donde a y b correspondían a los diámetros largos y cortos de los tumores, respectivamente.

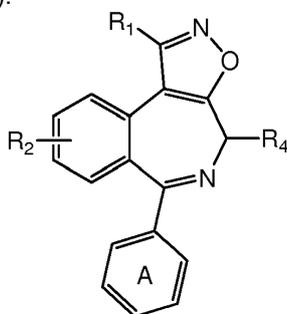
Los ratones murieron por eutanasia por exposición a CO₂ 30 minutos, 2 horas y 8 horas después de la última dosis. Se sacrificaron tres ratones en los puntos temporales de 30 minutos y 2 horas, y cuatro ratones a las 8 horas. Se tomaron medidas de peso y volumen tumoral, y de peso corporal del ratón, se sacrificaron ratones y se recogieron plasma y tumores. Si los tumores eran demasiado pequeños como para ser divididos en tres partes, no era necesario llevar a cabo análisis histológico. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en los volúmenes tumorales en todas las cohortes.

25 Aunque se han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que se pueden alterar estos ejemplos básicos para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención estará definido por las reivindicaciones adjuntas y no por las realizaciones específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el significado habitualmente conocido por un experto en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es metilo;

R₂ se selecciona entre piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcox (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo;

10

R₃ se selecciona de entre alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), y halo; el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₃; y

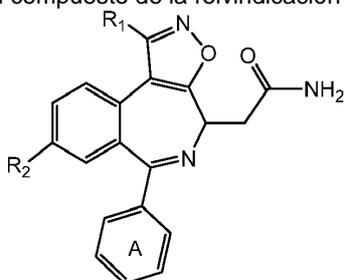
15

R₄ se selecciona de entre alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), y alquinoilo (C₂-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -C(=O)R^a, -C(=NOR^a)R^b, -C(=NR^a)NR^bR^a, -NR^aC(=O)NR^bR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=NR^b)NR^aR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -S(O)₀₋₃R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^bR^a, y -P(=O)OR^aOR^b, en los que cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆).

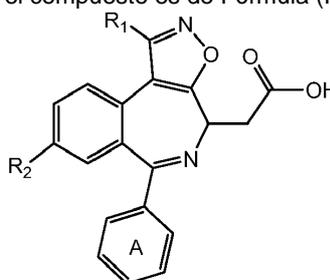
20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ se selecciona de entre -CH₂C(=O)OR^a, -CH₂C(=O)NR^aR^b, y -CH₂C(=O)R^a.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es de Fórmula (II), (III), o (IV):

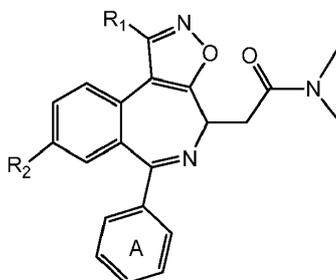


(II);



(III);

25 o



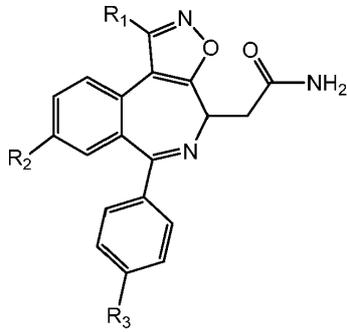
(IV);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que el anillo de fenilo A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₃.

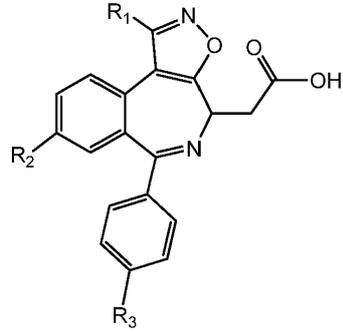
30

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto es de Fórmula

(V), (VI), o (VII):

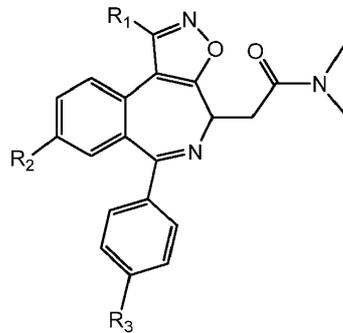


(V);



(VI);

o



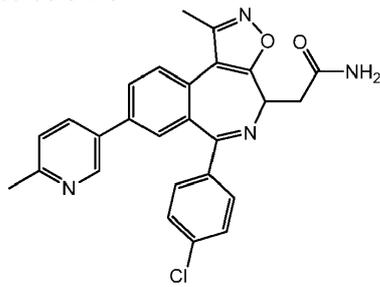
(VII);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

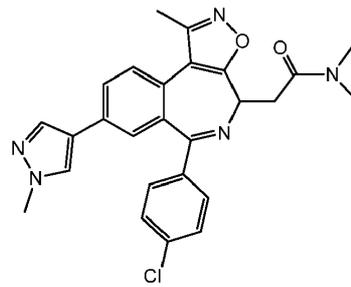
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₁ es metilo; R₂ se selecciona de entre piridinilo, pirazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆); y R₃ es halo.

10

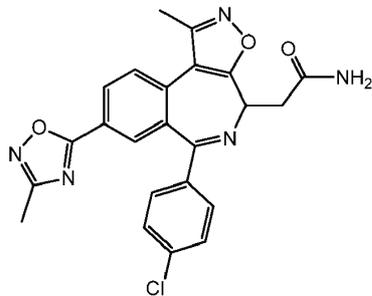
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto es de una fórmula seleccionada de entre:



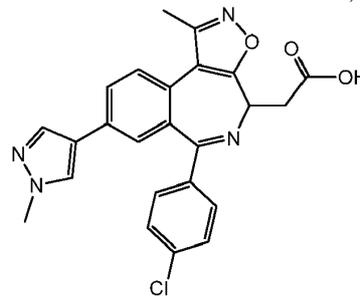
;



;



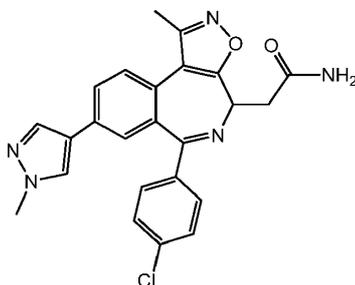
; y



;

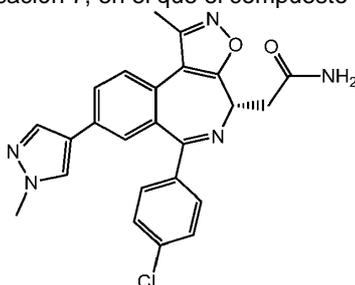
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto es de la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que todos átomos de hidrógeno están presentes en su abundancia natural.

10 Una composición farmacéutica que comprende: i) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y ii) el compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de un ser humano con un trastorno modulado por una proteína que contiene un bromodominio.

20 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno es un trastorno proliferativo, enfermedad inflamatoria, sepsis, enfermedad autoinmunitaria o infección vírica; preferiblemente en el que el trastorno proliferativo es un cáncer seleccionado de entre adenocarcinoma, neoplasias hematológicas, leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer del hueso, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, sarcoma mielóide, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de
25 esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de intestino, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor en el nervio óptico, cáncer de la boca, cáncer de ovarios, tumor pituitario, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer
30 pancreático, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer rectal, sarcoma, cáncer de piel, tumor de médula espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer de útero, cáncer de vagina o tumor de Wilms.

35 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer se selecciona de linfoma de Burkitt, leucemia mielóide, neoplasias hematológicas, mieloma múltiple, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal; preferiblemente en el que el cáncer es leucemia mielóide aguda o linfoma de Burkitt.