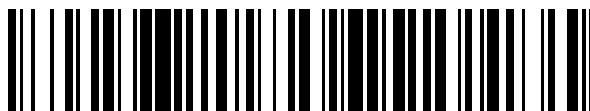


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 560**

51 Int. Cl.:

C07D 498/06 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2014 PCT/US2014/045543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2014 E 14747194 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 3019502**

54 Título: **Heterociclos tricíclicos como inhibidores de la proteína NET**

30 Prioridad:

08.07.2013 US 201361843638 P

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

04.10.2017

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**COMBS, ANDREW P.;
YUE, EDDY W.;
SPARKS, RICHARD B. y
MADUSKUIE, JR., THOMAS P.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 635 560 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).

Heterociclos tricíclicos como inhibidores de la proteína NET**Descripción****5 CAMPO DE LA TÉCNICA**

La presente invención se refiere a heterociclos tricíclicos que son inhibidores de proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t, y son útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

10 ANTECEDENTES

Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. El ADN se empaqueta en cromatina envolviéndose alrededor de un núcleo de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Estos nucleosomas se compactan adicionalmente mediante agregación y plegamiento para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible una gama de estados diferentes de condensación y lo ajustado de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña una función crítica en la regulación de la transcripción génica regulando el acceso de la proteína al ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, notablemente dentro de las colas de las histonas H3 y H4 que se extienden más allá de la estructura de nucleosoma de núcleo. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se escriben y borran por enzimas específicas, que modifican residuos específicos dentro de la cola de histona, formando así un código epigenético. Otras proteínas nucleares se unen a estas marcas y efectúan salidas especificadas por esta información a través de la regulación de la estructura de la cromatina y la transcripción de genes. El aumento de la evidencia vincula cambios genéticos a genes que codifican modificadores epigenéticos y reguladores que conducen a marcas de histona aberrantes en enfermedades tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer.

La acetilación de las histonas normalmente se asocia con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación debilita la Interacción del ADN y las proteínas histonas, lo que permite un mayor acceso al ADN por la maquinaria transcripcional. Las proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de histonas para "leer" el código epigenético. Un módulo de proteína altamente conservada llamada bromodominio se une a residuos de lisina acetilados en las histonas y otras proteínas. Hay más de 60 proteínas que contienen bromodominios en el genoma humano.

La familia BET (bromodominio y extraterminal) de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que comparten una organización estructural conservada que contiene bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados de las histonas y otras proteínas. BRD2, BRD3 y BRD4 se expresan de forma ubicua, y mientras BRDt está restringida a células germinales. Las proteínas BRD desempeñan papeles esenciales, pero no solapantes, en la regulación de la transcripción de genes y el control del crecimiento celular. Las proteínas BET están asociados con grandes complejos de proteínas, incluyendo Mediador, PAFc y el complejo de superelongación que regulan muchos aspectos de la transcripción de genes. Se ha demostrado que las proteínas BRD2 y BRD4 permanecen en complejo con los cromosomas durante la mitosis y son necesarias para estimular la transcripción de genes críticos, incluyendo ciclina D y c-Myc, que inician el ciclo celular (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 es esencial para el reclutamiento del complejo B del factor de elongación de la traducción de proteínas a los promotores de genes inducibles, dando como resultado la fosforilación de la ARN polimerasa II y la estimulación de la transcripción y elongación de genes productivos (Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534). En algunos casos, una actividad quinasa de BRD4 puede fosforilar directamente y activar la ARN polimerasa II (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). Las células que carecen de BRD4 muestran una progresión alterada a través del ciclo celular. Se ha publicado que BRD2 y BRD3 se asocian con las histonas a lo largo de los genes transcritos activamente y pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación transcripcional (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30:51-60). Además de las histonas acetiladas, se ha demostrado que proteínas BET se unen selectivamente a los factores de transcripción acetilados, incluyendo la subunidad RelA de NF-κB y GATA1, regulando de ese modo directamente la actividad transcripcional de estas proteínas para controlar la expresión de genes implicados en la inflamación y la diferenciación hematopoyética (Huang et al, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

Una translocación recurrente que implica NUT (proteína nuclear en los testículos) con BRD3 o BRD4 para formar un nuevo oncogén de fusión, BRD-NUT, se encuentra en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al, Cancer Research 2003 63:304-307; French et al, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). La ablación selectiva de este oncogén restaura la diferenciación celular normal y revierte el fenotipo tumorigénico (Filippakopoulos et al, Nature 2010 468:1068-1073). Se ha demostrado que la inactivación genética de BRD2, BRD3 y BRD4 altera el crecimiento y la viabilidad de una amplia gama de células hematológicas y tumores sólidos (Zuber y otros, Nature 2011 478: 524-528; Delmore et al, Cell 2011 146: 904- 917). Aparte de un papel en el cáncer, las proteínas BET regulan las respuestas inflamatorias a la exposición bacteriana, y un modelo de ratón hipomorfo BRD2 mostró niveles mucho más bajos de citoquinas inflamatorias y protección contra la diabetes inducida por obesidad (Wang et al Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). Además, algunos virus hacen uso

de estas proteínas BET para atar sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación vírica o uso de proteínas BET para facilitar la transcripción y la represión de genes víricos (You et al, Cell 2004 117:349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

- 5 Por consiguiente, existe una necesidad de compuestos que modulen la actividad de la familia BET de proteínas, incluyendo BRD2, BRD3, y BRD4, que pueden usarse para tratar enfermedades asociadas a la proteína BET como el cáncer. Los compuestos de la invención ayudan a satisfacer esta necesidad.

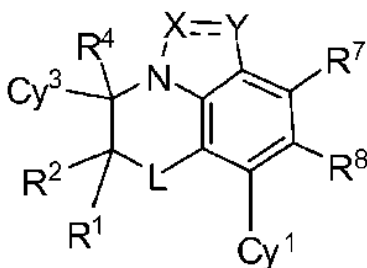
SUMARIO

10

La presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):

15

20



25

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que las variables son como se definen a continuación.

- 30 La presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también se refiere a procedimientos para tratar el cáncer y otras enfermedades, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 40 La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad a la que se hace referencia en el presente documento.

Los detalles de una o más realizaciones se indican en la descripción que se presenta a continuación. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Por los términos "por ejemplo" y "tal/tales como", y equivalentes gramaticales de los mismos, se entiende que les sigue la frase "y sin limitación", a menos que se indique explícitamente lo contrario.

50

Como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" (por ejemplo, más o menos aproximadamente el 10 % del valor indicado).

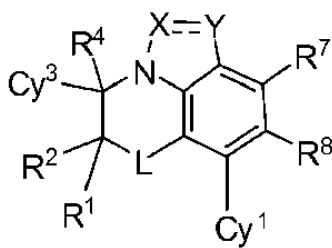
55

I. Compuestos

La presente divulgación se refiere, entre otras cosas, a un compuesto de un compuesto inhibidor de la proteína BET de Fórmula (I):

60

65



(I)

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

— representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR^9R^{9a} , O, S, SO o SO_2 ;

X es N o NR^5 ;

Y es N, CR^6 , $C(=O)$ o $C(=S)$;

siempre que X no sea NR^5 cuando Y es N;

Cy^1 se selecciona de fenilo y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros de Cy^1 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{11} ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} de R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

siempre que R^1 y R^2 sean distintos de Cl, Br, I, CN, y OH cuando L es O o S;

como alternativa, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} , en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{20} ;

Cy^3 se selecciona de fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de Cy^3 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{13} , en los que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{15} ;

R^6 se selecciona de H, halo, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$, $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{16} ;

como alternativa, R^6 se selecciona de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{20} ;

R^7 se selecciona de H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $CONR^cR^d$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^7 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R^{17} ;

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , alquino C_{2-3} , haloalquilo C_{1-3} , halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , y $CONR^cR^d$, en el que dicho alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} y alquino C_{2-3} de R^8 están opcionalmente sustituidos con 1,

- 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de R¹⁸;
- R⁹ y R^{9a} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halo, CN, OR^a, NR^{cR^d}, SR^b y CONR^{cR^d};
- R¹¹ es independientemente en cada caso seleccionado de H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halo, CN, OR^a, NR^{cR^d}, SR^b y CONR^{cR^d};
- R¹³ se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3R^{d3}}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=O)R^{b3}}, NR^{c3C(=O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(=O)OR^{a3}}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3R^{d3}}, S(=O)₂R^{b3}, NR^{c3S(=O)₂R^{b3}} y S(=O)₂NR^{c3R^{d3}}, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ de R¹³ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3R^{d3}}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=O)R^{b3}}, NR^{c3C(=O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(=O)OR^{a3}}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3R^{d3}}, S(=O)₂R^{b3}, NR^{c3S(=O)₂R^{b3}} y S(=O)₂NR^{c3R^{d3}};
- R¹⁵ se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a5}, SR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5R^{d5}}, C(=O)OR^{a5}, OC(=O)R^{b5}, OC(=O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=O)R^{b5}}, NR^{c5C(=O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(=O)OR^{a5}}, S(=O)R^{b5}, S(=O)NR^{c5R^{d5}}, S(=O)₂R^{b5}, NR^{c5S(=O)₂R^{b5}} y S(=O)₂NR^{c5R^{d5}}, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ de R¹⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a5}, SR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5R^{d5}}, C(=O)OR^{a5}, OC(=O)R^{b5}, OC(=O)NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5R^{d5}}, NR^{c5C(=O)R^{b5}}, NR^{c5C(=O)NR^{c5R^{d5}}}, NR^{c5C(=O)OR^{a5}}, S(=O)R^{b5}, S(=O)NR^{c5R^{d5}}, S(=O)₂R^{b5}, NR^{c5S(=O)₂R^{b5}} y S(=O)₂NR^{c5R^{d5}};
- R¹⁶ se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR^{a6}, SR^{a6}, C(=O)R^{b6}, C(=O)NR^{c6R^{d6}}, C(=O)OR^{a6}, OC(=O)R^{b6}, OC(=O)NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6R^{d6}}, NR^{c6C(=O)R^{b6}}, NR^{c6C(=O)NR^{c6R^{d6}}}, NR^{c6C(=O)OR^{a6}}, S(=O)R^{b6}, S(=O)NR^{c6R^{d6}}, S(=O)₂R^{b6}, NR^{c6S(=O)₂R^{b6}}, S(=O)₂NR^{c6R^{d6}}, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R¹⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente R²⁰;
- R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente en cada caso seleccionados de halo, CN, OR^a, NR^{cR^d}, SR^b y CONR^{cR^d};
- R^a, R^c, y R^d son en cada caso seleccionados independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
- R^b es en cada caso alquilo C₁₋₆;
- R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ que forman R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;
- R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ que forma R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a4}, SR^{a4}, C(=O)R^{b4}, C(=O)NR^{c4R^{d4}}, C(=O)OR^{a4}, OC(=O)R^{b4}, OC(=O)NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4R^{d4}}, NR^{c4C(=O)R^{b4}}, NR^{c4C(=O)NR^{c4R^{d4}}}, NR^{c4C(=O)OR^{a4}}, S(=O)R^{b4}, S(=O)NR^{c4R^{d4}}, S(=O)₂R^{b4}, NR^{c4S(=O)₂R^{b4}} y S(=O)₂NR^{c4R^{d4}};
- R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ que forman R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;
- R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ que forman R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;
- R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} son independientemente en cada caso seleccionados de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-10 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que forman R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;
- como alternativa, R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno, y 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;
- R^{b6} es independientemente en cada caso seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de -6-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰; y

- R²⁰ es en cada caso seleccionado independientemente de H, halo, OH, CN, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-C(=O)-, alquilo C₁₋₄-C(=O)O-, alquilo C₁₋₄-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, alquilo C₁₋₄-NHC(=O)-, di(alquilo C₁₋₄)NC(=O)-, alquilo C₁₋₄-C(=O)NH-, alquilo C₁₋₄-S(=O)-, H₂NS(=O)-, alquilo C₁₋₄-NHS(=O)-, di(alquilo C₁₋₄)NS(=O)-, alquilo C₁₋₄S(=O)₂-, alquilo C₁₋₄-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, alquilo C₁₋₄-NHS(=O)₂- y di(alquilo C₁₋₄)NS(=O)₂-.
- 5 En algunas realizaciones, L es O.
- En algunas realizaciones, L es S.
- 10 En algunas realizaciones, L es CR⁹CR^{9a}.
- En algunas realizaciones, L es CH₂.
- 15 En algunas realizaciones, X es N.
- En algunas realizaciones, X es NR⁵.
- En algunas realizaciones, Y es CR⁶.
- 20 En algunas realizaciones, Y es C(=O).
- En algunas realizaciones, X-----Y es N=N.
- En algunas realizaciones, Cy¹ es isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R¹¹.
- 25 En algunas realizaciones, Cy¹ es pirazolilo sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R¹¹.
- En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de H, metilo, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₂OH, y -C(=O)N(CH₃)₂.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es H.
- En algunas realizaciones, R¹ es metilo.
- 35 En algunas realizaciones, R² es H.
- En algunas realizaciones, Cy³ se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo, en el que dicho fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de
- 40 En algunas realizaciones, Cy³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- 45 En algunas realizaciones, Cy³ es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- En algunas realizaciones, Cy³ es oxidopiridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- 50 En algunas realizaciones, Cy³ es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- En algunas realizaciones, Cy³ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- 55 En algunas realizaciones, Cy³ es dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- En algunas realizaciones, Cy³ es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.
- 60 En algunas realizaciones, R⁵ es metilo.
- 65 En algunas realizaciones, R⁵ es H.

En algunas realizaciones, R⁶ es H, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R⁶ es H.

5

En algunas realizaciones, R⁶ es metoxi.

En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₄ y CN.

10 En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona de H, Br, F, metilo, y CN.

En algunas realizaciones, R⁷ es H.

En algunas realizaciones, R⁷ es Br.

15

En algunas realizaciones, R⁷ es F.

En algunas realizaciones, R⁷ es metilo.

20 En algunas realizaciones, R⁷ es CN.

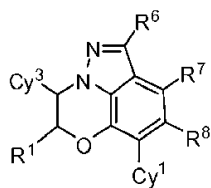
En algunas realizaciones, R⁸ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₄ y CN.

En algunas realizaciones, R⁸ es H.

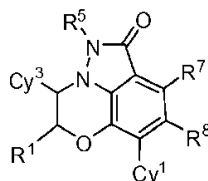
25

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIa), (IIb), o (IIc):

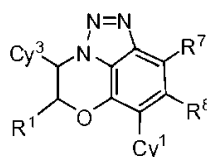
30



(IIa)



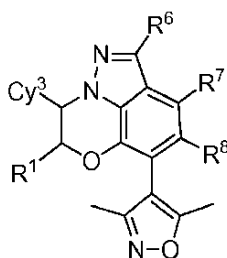
(IIb)



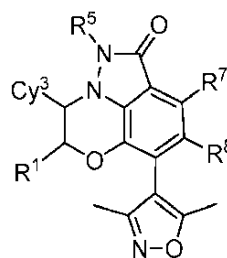
(IIc).

40 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIIa), (IIIb), o (IIIc):

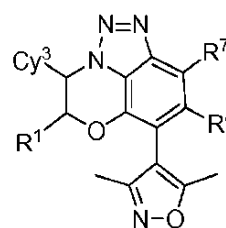
45



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc).

55

En algunas realizaciones:

L es O o S;
Y es N, CR⁶ o C(=O).

60 Cy¹ se selecciona de un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros de Cy¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹¹;

65 R¹ se selecciona de H, F, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, y NR^{c1}C(=O)R^{b1}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ de R¹ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1} y NR^{c1}C(=O)R^{b1} siempre que R¹ no sea OH;

R⁷ se selecciona de H, halo, CN, OR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹⁷;

5 R⁸ se selecciona de H y alquilo C_{1-C3}; y

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son, independientemente de cada aparición, seleccionados de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones:

10 L es O;

Y es N, CR⁶ o C(=O).

Cy¹ se selecciona de un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros de Cy¹ está opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹¹;

15 R¹ y R² son ambos H;

Cy³ se selecciona de fenilo y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros de Cy³ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-6 miembros;

20 R⁴ es H;

R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de H, OR^{a6};

R⁷ se selecciona de H y halo; y

R⁸ es H.

25

Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de distintas formas de realización, pueden también combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, pueden también proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

30

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se retira y se sustituye por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la Valencia. A lo largo de las definiciones, el término "C_{n-m}" indica un intervalo que incluye los puntos finales, en el que n y m son números enteros e indican el número de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆, y similares.

35

La expresión "n miembros", en la que n es un entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y 1, 2, 3, 4-tetrahidro- naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo 10 miembros.

40

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alquilo C_{n-m}" usada sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo.

45

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{n-m}" usada sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. Ejemplo grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, y propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbonos.

50

Tal como se usa en el presente documento, "alqueno C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alqueno contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo, y similares.

55

Tal como se usa en el presente documento, "alquino C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene n a m átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

60

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilamino C_{n-m}" se refiere a un grupo de fórmula -NH (alquilo), en la que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dialquilamino C_{n-m} " se refiere a un grupo de fórmula $-NH$ (alquilo)₂, en la que los dos grupos alquilo tienen, de forma independiente, de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene, de forma independiente, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquiltio C_{n-m} " se refiere a un grupo de fórmula $-S$ -alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene de 2, 3 o 4 anillos condensados) de hidrocarburo aromático, tales como, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno, y similares. En algunas realizaciones, arilo es arilo C_{6-10} . En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de anillo de naftaleno o fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares. Uno o más átomos de carbono que forman anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar oxidados para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-7} , que es monocíclico o bicíclico. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, "haloalcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo de fórmula $-O$ -haloalquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3 . Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es $OCHF_2$. En algunas realizaciones, el grupo el grupo haloalcoxi es fluorado solamente. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, o Br. En algunas realizaciones, grupos halo de ejemplo son F.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo C_{n-m} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno átomo de halógeno a $2s + 1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo el grupo haloalquilo es fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados), que tiene uno o más miembros del anillo heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, heteroarilo es heteroarilo C_{1-9} de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el anillo(s) del grupo heteroarilo pueden ser oxidados para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, bencisoxazol, imidazo [1, 2-b] tiazol, purina, triazina o similares.

45 Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo que comprenden carbono y uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S. Los ejemplos de heteroarilos del anillo de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 3, 4-triazolilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo, y 1, 3, 4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos de anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos de anillo son nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura del anillo, y que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando el grupo heterocicloalquilo
10 contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados), incluyendo sistemas espiro. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo no aromático, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo (s)
15 del grupo heterocicloalquilo pueden ser oxidados para formar un carbonilo, o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno se pueden cuaternizar. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo es heterocicloalquilo C₂₋₉ de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano, azetidina, azepan, pirrolidina,
20 piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, y pirano.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se pretenden todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos
25 asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen procedimientos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden también estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente
30 invención. Se han descrito isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como mezcla de isómeros o como formas isoméricas distintas.

Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los posibles estereoisómeros. En los compuestos con un único centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (R) o (S). En los compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S) por lo que la configuración de los centros quirales puede ser (R) y (R), (R) y (S);
35 (S) y (R), o (S) y (S). En los compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales pueden ser cada uno independientemente (R) o (S) por lo que la configuración de los centros quirales puede ser (R), (R) y (R); (R), (R) y (S); (R), (S) y (R); (R), (S) y (S); (S), (R) y (R); (S), (R) y (S); (S), (S) y (R); o (S),
40 (S) y (S).

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento de ejemplo incluye la recristalización fraccional utilizando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Agentes de resolución
45 adecuados para los procedimientos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido β-alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R o las formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede
55 determinar la composición del disolvente de elución adecuado.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas el resultado de la permutación de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricas que tienen la misma fórmula empírica y la carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina - imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1, 2, 4-triazol, 1H- y 2H isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada.

65 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los

intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y los isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos del presente documento identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, en el caso de los anillos de purina, a menos que se indique lo contrario, cuando el nombre o estructura del compuesto tiene el tautómero 9H, se entiende que también abarca el tautómero 7H).

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden encontrar junto con otras sustancias, tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden ser aislados.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "aislado sustancialmente" se quiere decir que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del ambiente en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sales de los mismos. Los procedimientos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental", como se usa en el presente documento, se entienden en la técnica y se refieren, en general, a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se realiza la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), pág. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento incluyen las formas de N-óxido.

En el presente documento se pueden usar las abreviaturas siguientes: AcOH (ácido acético); Ac₂O anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (Diclorometano); DIAD (N, N'-diisopropil azidodicarboxilato); DIPEA (N, N'-diisopropil etilamina); DMF (N, N'-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (hexafluorofosfato de N, N, N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento); Hz (hertzios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía de líquidos - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); mCPBA (ácido 3-cloroperoxisulfónico); MgSO₄ (sulfato de magnesio); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minuto(s)); ml (mililitro(s)); mmol (milimol(es)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); NH₄Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); NMR (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); Ph (fenilol); pM (picomolar); POCl₃ (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa); s (simplete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililol); tert (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*terc*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (etrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µl (microlitro(s)); µM (micromolar); % p (porcentaje en peso).

Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

5 Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que puede seleccionar el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede
10 llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción concreta.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la
15 selección de grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede encontrar en, por ejemplo, P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006). Las reacciones se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorizar por medios espectroscópicos tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, UV visible), espectroscopia de masas o mediante
20 procedimientos cromatográficos, tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la materia pueden purificar los compuestos mediante diversos procedimientos, incluyendo cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874-883) y cromatografía de sílice de fase
25 normal.

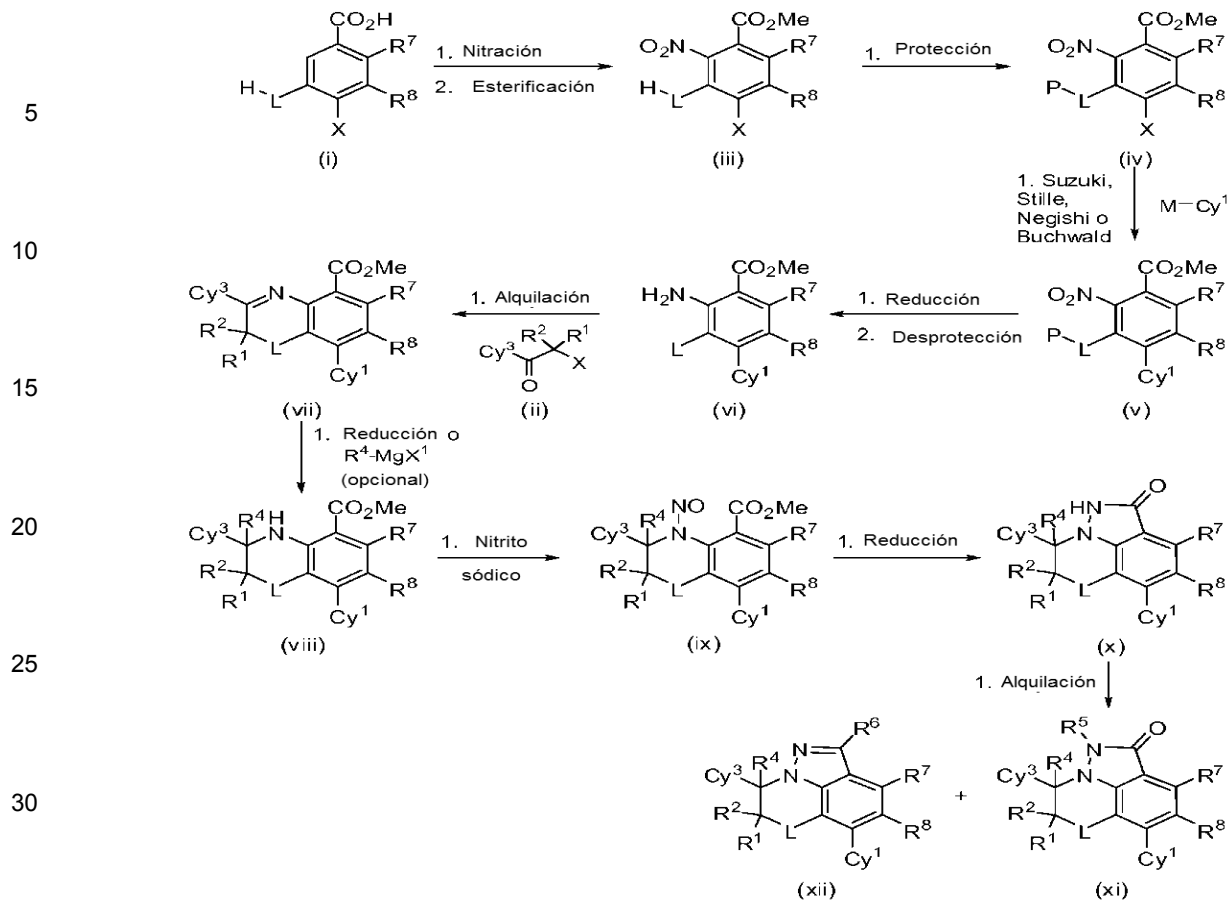
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema I. Los fenoles (L = O) o tioles (L = S) (i) pueden nitrarse utilizando condiciones estándar ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) y esterificarse utilizando condiciones estándar ($\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ o $(\text{COCl})_2/\text{MeOH}$) para dar (iii). El fenol (iii) puede protegerse (por ejemplo, grupo protector P = bencilo) para dar (iv). El grupo halo de (iv) puede acoplarse a M-Cy¹, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy¹-M es Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, or Zn-Cy¹), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en
35 condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar los compuestos (v). Como alternativa, M-Cy¹ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy¹) con acoplamiento al compuesto (iv) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido)) para dar los compuestos (v). El grupo nitro de (v) se puede reducir en condiciones estándar (por
40 ejemplo, Pd, Fe o Zn), para dar el compuesto amino que puede desprotegerse, si es necesario para dar (vi). La anilina (vi) puede alquilarse usando condiciones de alquilación estándar con Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = grupo saliente, tal como halo (Br, Cl, o I) o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = OH), DEAD, Ph₃P) para producir éter o derivados de tioéter (vii). La imina del compuesto (vii) se puede reducir (por ejemplo, hidrogenación con paladio) para dar el compuesto (viii) (R⁴ = H) o se trata con un reactivo de Grignard de fórmula R⁴-MgX¹ (X¹ = halo) para dar (viii). El tratamiento del compuesto (VIII) con nitrito de sodio puede dar el compuesto (ix). La reducción de nitroso (ix) (por ejemplo, ditionito de sodio, cinc con ácido acético, o cinc con cloruro de amonio acuoso saturado) da la hidrazina que puede ciclarse (in situ o con calor) con el éster adyacente para dar compuestos de Fórmula (I) (x). El compuesto (x) puede alquilarse (por ejemplo, haluro de alquilo y una base, tal como trietilamina, NaH o Na₂CO₃; o en condiciones de Mitsunobu) para proporcionar los derivados N-sustituídos de
50 Fórmula (I) (xi) o derivados O-sustituídos de Fórmula (I) (xii) (R⁶ = OR^{6b}).

55

60

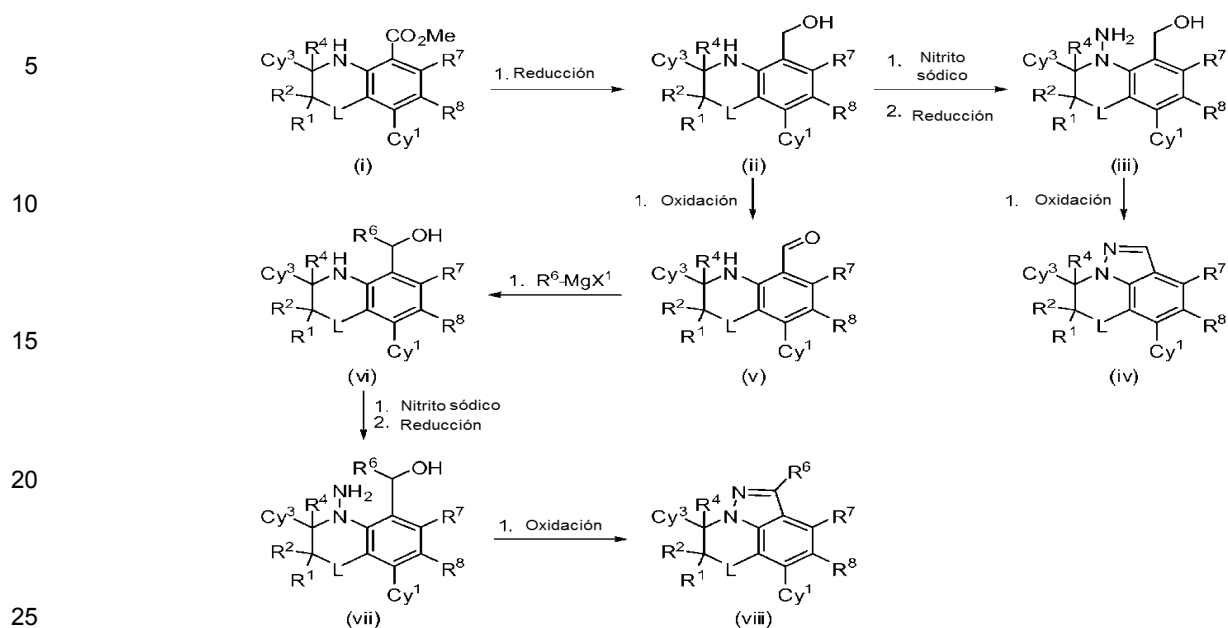
65

Esquema I



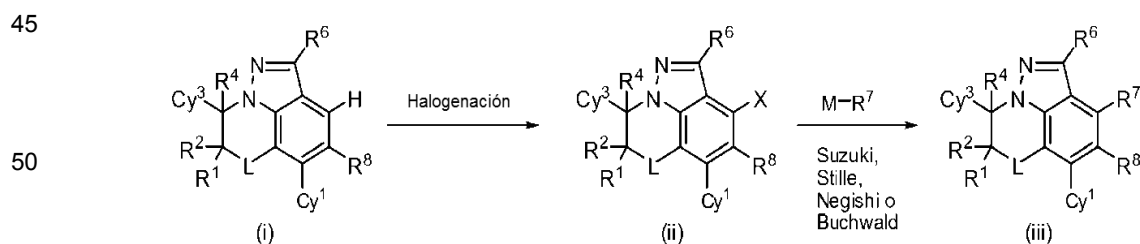
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema II. El éster (i) (compuesto (viii) del Esquema 1) se puede reducir en condiciones estándar (por ejemplo, LAH) para dar el alcohol (ii). El tratamiento de la hidrazina (ii) con nitrito sódico, seguido de reducción (por ejemplo, LAH) puede dar hidrazina (iii). La oxidación del alcohol (III) en el aldehído (por ejemplo, oxidación de Swern) y la ciclación intramolecular con la hidrazina da derivados de Fórmula (I) (iv). Como alternativa, el compuesto (ii) puede oxidarse (por ejemplo, oxidación de Swern) para dar aldehído (v). A continuación, el aldehído (v) se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula R⁶-MgX¹ (X¹ = halo), para dar el alcohol (vi). El tratamiento de (vi) con nitrito sódico, seguido de reducción (por ejemplo, LAH) puede dar hidrazina (vii). La oxidación del alcohol (vii) en la cetona (por ejemplo, oxidación de Swern) y la ciclación intramolecular con la hidrazina da derivados de Fórmula (I) (viii).

Esquema II



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema III. Los compuestos (i) se pueden halogenar con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida para dar haluro (ii) cuando X = Cl, Br o I. El grupo halo de (ii) puede acoplarse a M-R⁷, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, CR⁷-M es R⁷-B(OH)₂, R⁷-Sn(Bu)₄, o Zn-R⁷), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar un derivado de fórmula (I) (iii). Como alternativa, M-R⁷ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo R⁷) con acoplamiento al compuesto (ii) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido) para dar un derivado de fórmula (I) (iii).

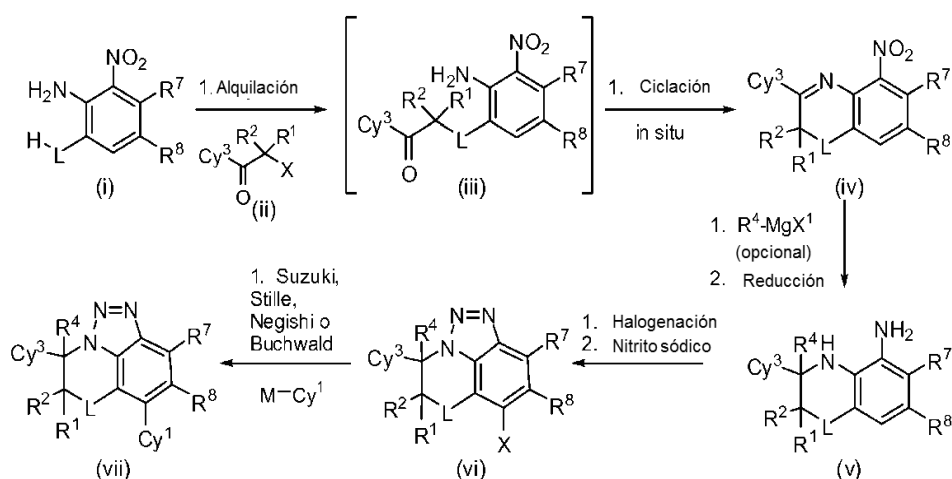
Esquema III



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema IV. Los fenoles (L = O) o tioles (L = S) (i) pueden alquilarse usando condiciones de alquilación estándar con Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = grupo saliente, tal como halo (Br, Cl, o I) o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = OH), DEAD, Ph₃P) para producir éter o derivados de tioéter (iii). La ciclación *in situ* o tras el calentamiento puede dar la imina (iv) que, tras tratamiento con un reactivo de Grignard de fórmula R⁴-MgX¹ (X¹ = halo) y la reducción del grupo nitro (por ejemplo, H₂ Pd/C or Fe) puede dar una amina (v) o el tratamiento de Grignard podría omitirse para dar la amina (v) (R⁴ = H). Los compuestos (v) se pueden halogenar con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, seguido de tratamiento con nitrito sódico para dar haluro tricíclico (vi) cuando X = Cl, Br o I. El grupo halo de (vi) puede acoplarse a M-Cy¹, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy¹-M es Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, or Zn-Cy¹), en condiciones de Suzuki

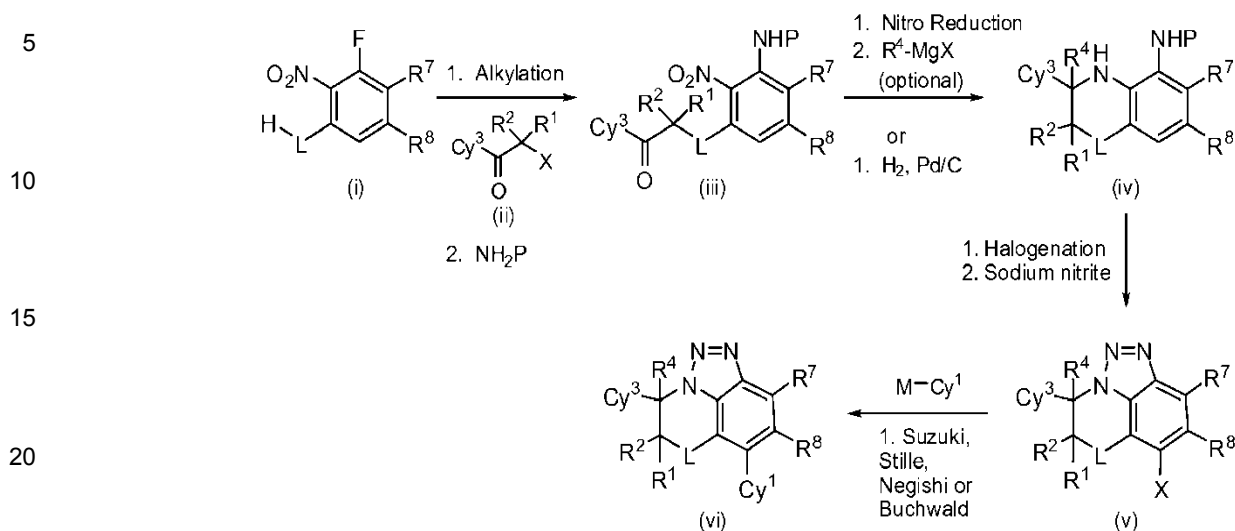
estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar un derivado de fórmula (I) (vii). Como alternativa, M-Cy¹ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy¹) con acoplamiento al compuesto (vi) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido)) para dar un derivado de fórmula (I) (vii).

Esquema IV



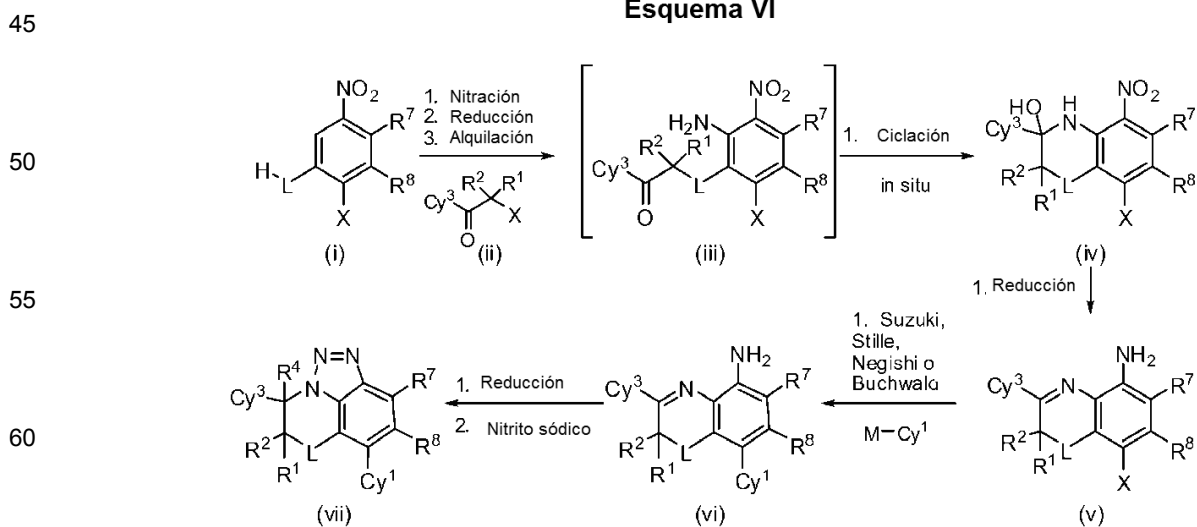
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema V. Los fenoles (L = O) o tioles (L = S) (i) pueden alquilarse usando condiciones de alquilación estándar con Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = grupo saliente, tal como halo (Br, Cl, o I) o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = OH), DEAD, Ph₃P) para producir éter o derivados de tioéter (iii) después de desplazamiento del flúor con una amina apropiadamente protegida (NH₂P donde P es un grupo protector). La reducción del grupo nitro de (iii) en condiciones estándar (por ejemplo, Fe o Zn) puede dar el compuesto amino que puede ciclar in situ o tras el calentamiento para proporcionar una imina que, tras el tratamiento con un reactivo de Grignard de fórmula R⁴-MgX¹ (X¹ = halo) puede dar la amina (iv) o la imina solo se puede reducir con hidrógeno sobre Pd/C para dar la amina (iv) donde R⁴ = H. Los compuestos (iv) pueden estar halogenados con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida para dar haluro tricíclico (v), donde X = Cl, Br o I, seguido de reacción para formar el triazol con nitrito sódico. El grupo halo de (v) puede acoplarse a M-Cy¹, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy¹-M es Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, or Zn-Cy¹), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar un derivado de fórmula (I) (vi). Como alternativa, M-Cy¹ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy¹) con acoplamiento al compuesto (v) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido)) para dar un derivado de fórmula (I) (vi).

Esquema V



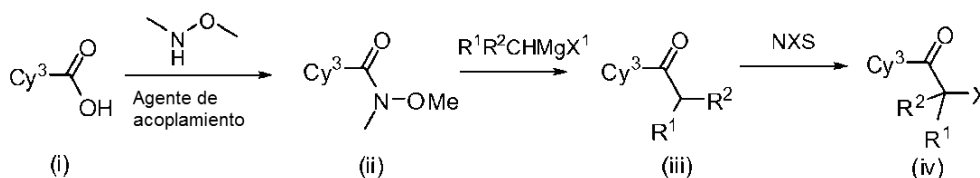
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema VI. Los fenoles (L = O) o tioles (L = S) (i) pueden nitrarse usando condiciones estándar (HNO₃/H₂SO₄) y se reducen de forma selectiva con cloruro de estaño, para dar el compuesto de nitro anilina que se puede alquilar usando condiciones de alquilación estándar con Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = grupo saliente, tal como halo (Br, Cl, o I) o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X = OH), DEAD, Ph₃P) para producir derivados de éter (iii). La ciclación in situ o tras el calentamiento puede dar el aminol (iv). La reducción del compuesto nitro (iv) con hierro puede dar, después de la deshidratación in situ, la anilina (v). El grupo halo de (v) puede acoplarse a M-Cy¹, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy¹-M es Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, or Zn-Cy¹), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar los compuestos (vi). Como alternative, M-Cy¹ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy¹) con acoplamiento al compuesto (v) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido)) para dar los compuestos (vi). La reducción de la imina (vi) (por ejemplo, borohidruro de sodio o Pd/H₂), seguido de tratamiento con nitrito de sodio puede dar derivados de fórmula (I) (vii).

Esquema VI



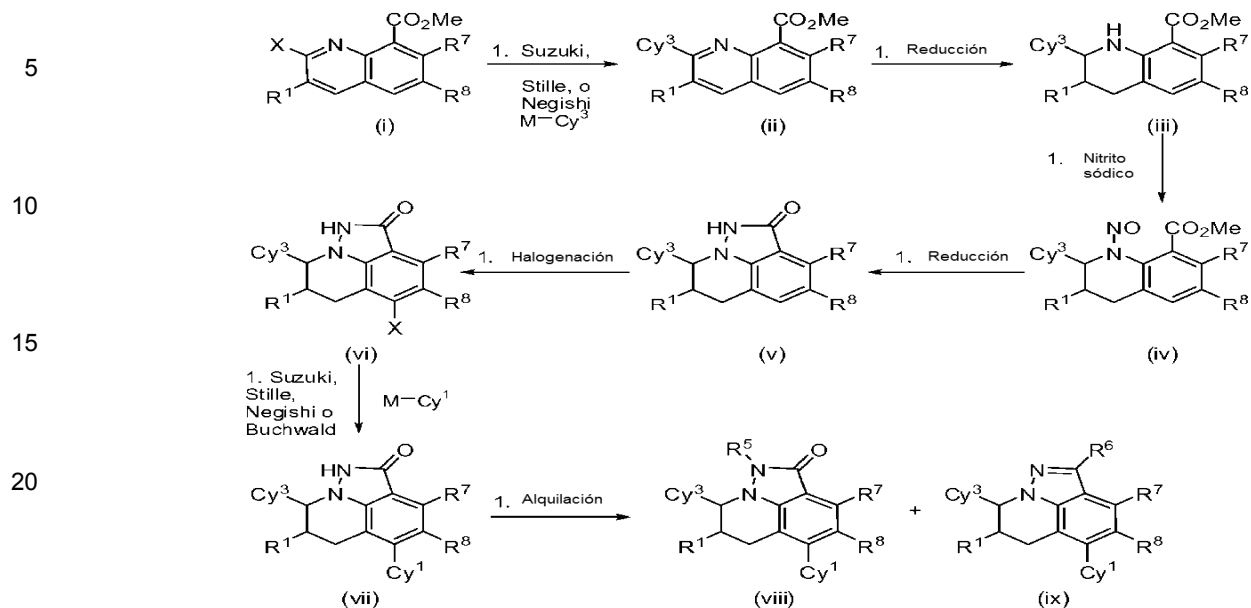
Los Intermedios de halocetona (ii) a partir de los Esquemas I, IV, V, y VI se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema VII. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (por ejemplo, HBTU, HATU o EDC) y, después, se hace reaccionar con N, O-dimetilhidroxilamina para dar un derivado N-metoxi-N-metilcarboxamida (ii). A continuación, la amida (ii) se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula $R^1R^2-CH-MgX^1$ ($X^1 = \text{halo}$, para dar una cetona (iii) que puede estar halogenado con Br_2 o NXS ($X = Br, Cl \text{ o } I$) para dar la halocetona (iv). La halo-cetona (iv) se puede transformar usando procedimientos similares, como se muestra en los Esquemas I, IV, V, y VI para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Esquema VII



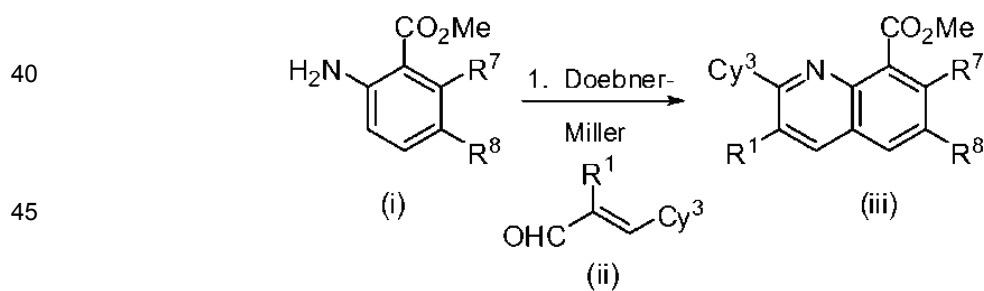
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema VIII. El grupo halo de quinolina (i) puede acoplarse a $M-Cy^3$, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy^3-M es $Cy^3-B(OH)_2$, $Cy^3-Sn(Bu)_4$, o $Zn-Cy^3$), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar los compuestos (ii). La reducción de quinolina (ii) (por ejemplo, éster de Hantzsch/hidrógeno fosfato de difenilo o complejo de borano-piridina ácido acético) puede dar tetrahydroquinolina (iii). El tratamiento de la anilina de (iii) con nitrito de sodio puede dar compuesto nitroso (iv). La reducción de nitroso (iv) (por ejemplo, ditionito de sodio, cinc con ácido acético, o cinc con cloruro de amonio acuoso saturado) da la hidrazina que puede ciclarse (in situ o con calor) con el éster adyacente para dar compuestos tricíclicos (v). Los compuestos (v) se pueden halogenar con N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, para dar haluro tricíclico (vi) cuando $X = Cl, Br \text{ o } I$. El grupo halo de (vi) puede acoplarse a $M-Cy^1$, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy^1-M es $Cy^1-B(OH)_2$, $Cy^1-Sn(Bu)_4$, or $Zn-Cy^1$), en condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o en condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), para dar un derivado de fórmula (I) (vii). Como alternativa, $M-Cy^1$ puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy^1) con acoplamiento al compuesto (vi) formado mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxido)) para dar un derivado de fórmula (I) (vii). El compuesto (vii) puede alquilarse (por ejemplo, haluro de alquilo y una base, tal como trietilamina, NaH o Na_2CO_3 ; o en condiciones de Mitsunobu) para proporcionar los derivados N-sustituidos de Fórmula (I) (viii) o derivados O-sustituidos de Fórmula (I) (xii) ($R^6 = OR^{a6}$) O-sustituidos.

Esquema VIII



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema IX. La anilina (I) se puede hacer reaccionar con aldehído de fórmula $\text{OHCC}(\text{R}^1)=\text{CHCy}^3$ (ii), para dar derivados de quinolina (iii). A continuación, el éster se puede convertir en compuestos de fórmula (I) muy similar para el éster (ii) mostrados en el esquema VIII.

35 Esquema IX



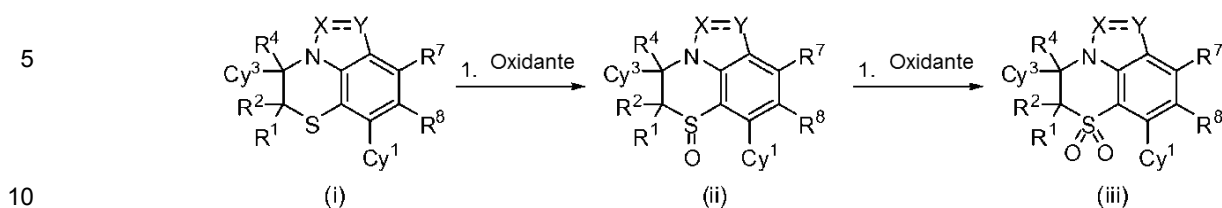
50 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema IX. Anilina (i) puede hacerse reaccionar con el aldehído de fórmula $\text{OHCC}(\text{R}^1)=\text{CHCy}^3$ (ii), para dar derivados de quinolina (iii). Ester (iii) entonces se puede convertir en compuestos de Fórmula (I) por procedimientos similares para el éster (II) que se muestran en el Esquema VIII.

55

60

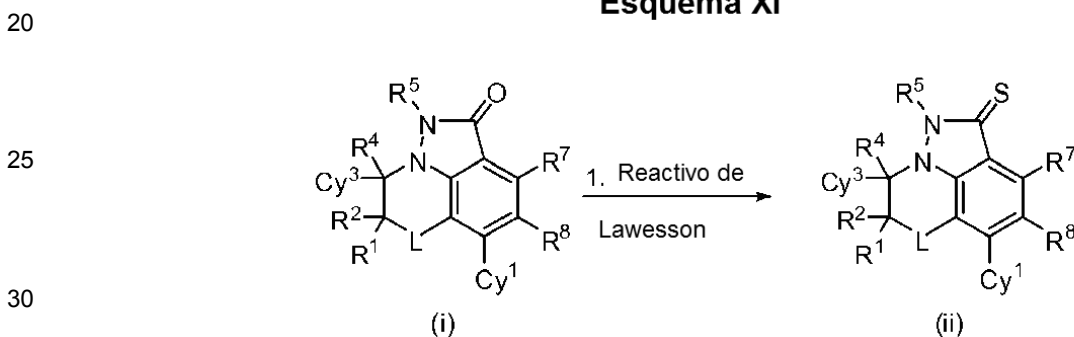
65

Esquema X



15 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema XI. El carbonilo de tricíclico (I) puede convertirse en el tiocarbonilo con el reactivo de Lawesson para dar compuestos de Fórmula (I) (ii).

Esquema XI



35 Para la síntesis de compuestos particulares, se pueden modificar los esquemas generales descritos anteriormente. Por ejemplo, los productos o intermedios se pueden modificar para introducir grupos funcionales particulares. Como alternativa, los sustituyentes pueden modificarse en cualquier etapa de la síntesis general mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); y Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

40 Los materiales de partida, reactivos y productos intermedios cuya síntesis no se describe en el presente documento están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia.

45 Un experto en la materia apreciará que los procesos descritos no son el único medio por el que los compuestos de la invención pueden sintetizarse y que se dispone de un amplio repertorio de reacciones orgánicas sintéticas está para su posible uso en la síntesis de compuestos de la invención. El experto en la materia sabe cómo seleccionar e implementar rutas sintéticas adecuadas. Los procedimientos de síntesis adecuados de materiales de partida, productos intermedios y productos se pueden identificar por referencia a la bibliografía, incluidas las fuentes de referencia tales como: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2ª edición, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

III. Usos de los compuestos

60 Los compuestos de la invención son inhibidores de la proteína BET y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de las proteínas BET. Para los usos descritos en el presente documento, puede usarse cualquiera de los compuestos de la invención, incluyendo cualquiera de las realizaciones de la misma.

65 Los compuestos de la invención pueden inhibir una o más de las proteínas BET, BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t. En

algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben selectivamente una o más proteínas BET sobre otra. "Selectivo" significa que el compuesto se une a o inhibe una proteína BET con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una referencia, tal como otra proteína BET. Por ejemplo, los compuestos pueden ser selectivos para BRD2 sobre BRD3, BRD4 y BRD-t, selectivo para BRD3 sobre BRD2, BRD4 y BRD-t, selectivo para BRD4 sobre BRD2, BRD3 y BRD-t, o selectivo para BRD-t sobre BRD2, BRD3 y BRD4. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben dos o más de las proteínas BET o la totalidad de las proteínas BET. En general, la selectividad puede ser de al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces.

Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de trastornos mediados por proteínas BET. El término "mediada por BET" se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que una o más de las proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeña un papel, o en la que la enfermedad o afección está asociada con la expresión o la actividad de una o más de las proteínas BET. Los compuestos de la invención, por lo tanto, se pueden usar para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades y afecciones en las que se sabe que desempeñan un papel las proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4, y/o BRD-t, o un mutante de las mismas.

Entre las enfermedades y afecciones que se pueden tratar usando los compuestos de la invención se incluyen, pero sin limitación, cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedad autoinmune, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias agudas, sepsis e infección vírica. Las enfermedades pueden tratarse mediante la administración a un individuo (por ejemplo, un paciente) en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica del mismo. La presente divulgación también proporciona un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por BET. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por BET.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cánceres. Los cánceres pueden incluir, pero sin limitación, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acinares, 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 odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia de tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, leucemia/linfoma de células T del adulto, leucemia agresiva de células NK, linfoma relacionado con el SIDA, rhabdomyosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoideo atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células B, carcinoma de células basales, cáncer del tracto biliar, cáncer de vejiga urinaria, blastoma, cáncer de huesos, tumor de Brenner, tumor Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mielóide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer cervical, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor de células redondas pequeñas desmoplásico, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrionario, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándula endocrina, tumor del seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto en feto, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de tiroides folicular, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de células gigantes del hueso, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebral, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia maligna hematológica, hepatoblastoma, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma de la línea media letal, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor tritón maligno, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal de células B, leucemia de mastocitos, tumor de células germinales del mediastino, carcinoma medular de la mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor mülleriano mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, tumores 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 oral, osteosarcoma, cáncer de ovarios, tumor de Pancoast, cáncer papilar de tiroides, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma de la hipófisis, tumor de la hipófisis, plasmocitoma, poliembrioma, linfoma

linfoblástico de células T precursoras, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de derrame primario, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor estromal gonadal-cordón sexual, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células redondas azules pequeñas, carcinoma microcítico, sarcoma de tejidos blandos, somatostatina, verruga del deshollinador, tumor espinal, linfoma esplénico de la zona marginal, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, teca, cáncer de tiroides, carcinoma de células transicionales, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer vulvar, cáncer vaginal, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T del adulto, cáncer de vejiga urinaria, blastoma, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, sarcoma mielóide, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovarios, tumor de la hipófisis, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, carcinoma de células renales, cáncer rectal, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer de útero, cáncer vaginal o tumor de Wilms.

Las enfermedades que se pueden tratar usando los compuestos de la invención también incluyen cánceres dependientes de MYC, en los que el cáncer está asociado con al menos uno de la expresión de ARN de myc o la expresión de la proteína MYC. Un paciente puede ser identificado para dicho tratamiento mediante la determinación de la expresión de ARN de MYC o la expresión de la proteína MYC en el tejido canceroso o las células cancerosas.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen trastornos proliferativos no cancerosos. Ejemplos de trastornos proliferativos que pueden tratarse incluyen, pero sin limitación, tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, tumores de cerebro y espinales, tumores orbitales y del párpado, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores de la hipófisis, prolactinoma, pseudotumor cerebral, queratosis seborreica, pólipos de estómago, nódulos de tiroides, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos, pólipos y quistes de las cuerdas vocales, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno y síndrome de poliposis juvenil.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen afecciones autoinmunes e inflamatorias crónicas. Ejemplos de enfermedades y afecciones autoinmunes e inflamatorias que pueden tratarse incluyen rechazo agudo, hiperagudo o crónico de órganos trasplantados, gota aguda, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, rinitis alérgica, alergia, alopecia, enfermedad de Alzheimer, apendicitis, aterosclerosis, asma, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, alopecia autoinmune, estados trombocitopénicos y hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, hipopituitarismo autoinmune, enfermedad poliglandular autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedades de la piel ampollas, colecistitis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, enfermedad degenerativa de las articulaciones, depresión, dermatitis, dermatomiositis, eccema, enteritis, encefalitis, glomerulonefritis gastritis, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barre, gingivitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad pélvica inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Kawasaki, shock endotóxico inducido por LPS, meningitis, esclerosis múltiple, miocarditis, miastenia gravis, micosis fungoide, miositis, nefritis, osteomielitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pericarditis, anemia perniciosa, neumonitis, colangitis esclerosante biliar primaria, poliarteritis nodosa, psoriasis, retinitis, escleritis, escleraciema, esclerodermia, sinusitis, enfermedad de Sjogren, sepsis, choque séptico, quemaduras solares, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injerto de tejido, tiroiditis, diabetes de tipo I, arteritis de Takayasu, uretritis, uveítis, vasculitis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, vasculitis con afectación de órganos, tales como glomerulonefritis, vitíligo, macroglobulinemia de Waldenstrom y granulomatosis de Wegener.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen enfermedades y afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, paludismo, SIRS asociados con infecciones víricas, tales como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.

Otras enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen infecciones víricas. Los

ejemplos de infecciones víricas que pueden tratarse incluyen virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del herpes, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, adenovirus, virus de la viruela y otros virus de ADN basado en el episoma. Por tanto, los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones, tales como infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zóster, varicela, culebrillas, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda e infecciones por virus de la viruela, tales como la viruela vacuna y viruela y el virus de la peste porcina africana. En una realización particular, los compuestos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento de infecciones por el virus del papiloma humano de la piel o el epitelio cervical.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen afecciones asociadas con la lesión por isquemia-reperusión. Ejemplos de tales afecciones incluyen, pero sin limitación, afecciones tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación coronaria, procedimientos de derivación cardio-pulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de extremidades periféricas.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos a través de la regulación de la APO-A1, tales como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas, tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar indicaciones oftalmológicas, tales como ojo seco.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por tanto, "poner en contacto" una proteína BET con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de a presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una proteína BET, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína BET.

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente" usado de forma intercambiable se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates y, lo más preferentemente, seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), tal como la disminución de la gravedad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos de combinación en los que el compuesto de la invención se administra junto con otros tratamientos, tal como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son, típicamente, los que normalmente se utilizan para tratar la afección en particular a tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, y JAK para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con la proteína BET. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen histona lisina metiltransferasas, histona arginina metil transferasas, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención se pueden usar

en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con terapia médica, tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con ruxolitinib.

Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un supresor inmunológico, tal como fluocinolona acetónido (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon), o ciclosporina (Restasis®).

Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de entre Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), sodio ecabet (Senju-Ista), gefarnato (Santen), 15-(s)-ácido hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 or LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolvina sintética, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, tetrasódico diquafosol (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre un antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios, incluyendo antiinflamatorios esteroides y no esteroides y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos, tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas, tales como ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, lomefloxacino, levofloxacino y enoxacino; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampicinas"); cicloserina; beta-lactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromolino; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico de azalida.

Otros ejemplos de agentes con uno o más de los cuales también se puede combinar 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, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendil y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM), tal como beta interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer, y mitoxantrona; un tratamiento para el asma, tal como albuterol y montelukast, un agente para tratar la esquizofrenia, tal como zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueante del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, incluyendo agentes inmunosupresores,

tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico, tal como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un inhibidor de la MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueante de los canales iónicos, riluzol, o un agente anti-Parkinsoniano; un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tal como un beta-bloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueante de los canales de calcio o una estatina; un agente para tratar enfermedades hepáticas, tal como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antivírico; un agente para tratar trastornos de la sangre, tal como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, tal como gamma globulina.

10 **IV. Formulación, formas farmacéuticas y administración**

15 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante diversas rutas, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables transportadores farmacéuticos convencionales, acuosos, polvo o bases oleosas, espesantes y similares.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

40 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, de aproximadamente 40 de malla.

45 Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, tales como molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Se pueden preparar preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud internacional n.º WO 2002/000196.

50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente: agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

60 Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg, más normalmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

65 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 mg a

- aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esta incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.
- En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esta incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.
- En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esta incluye compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg o de aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo.
- El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, debe entenderse que la cantidad de compuesto administrado en realidad será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa de forma uniforme a lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito con anterioridad que contiene de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.
- Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o, de otro modo, formar en compuesto para proporcionar una forma de dosificación, dando la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y una dosificación externa, estando el último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para aguantar la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar la liberación. Se pueden usar varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, de modo que dichos materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede fijarse a una tienda facial o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal, desde dispositivos que liberan la formulación de una manera apropiada.
- Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrofóbicos seleccionados de entre, por ejemplo, parafina

líquida, polioxietilen alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones de vehículo de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetil-estearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, de forma adecuada en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietil celulosa, y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente ya afectado por una enfermedad concreta, en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad o afección que se esté tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden empaquetar par usar tal cual o liofilizadas, estando la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y, lo más preferiblemente, de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio de la prescripción médica. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo con modelos animales o *in vitro*.

Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más adicional agentes farmacéuticos, tales como un agente quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente en el presente documento.

V. Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (marcados radiológicamente, marcados con fluorescencia etc.) que serían útiles no solo en las técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar las proteínas BET en muestras de tejido, incluyendo de seres humanos, y para la identificación de ligandos de proteínas BET mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de proteínas BET que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Radionúclido adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, ³³(también escrito como T de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcaje *in vitro* de la proteína BET y en ensayos competitivos, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I o ³⁵S serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagen ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br serán generalmente más útiles-

Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al

menos un radionúclido. En algunas realizaciones, se selecciona el radionúclido del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

5 La presente invención puede incluir, además, procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto ordinario en la materia reconocerá fácilmente los procedimientos aplicables para los compuestos de invención.

10 U compuesto marcado de la invención se puede usar en un ensayo de detección selectiva para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) que está marcado puede evaluarse por su capacidad de unirse a una proteína BET mediante seguimiento de la variación de la concentración al ponerse en contacto con la proteína BET, a través del seguimiento del marcaje. Por ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína BET (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto estándar por la unión a la proteína BET se correlaciona directamente con su afinidad de unión. A la inversa, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de ensayo están sin marcar. En consecuencia, la concentración del compuesto estándar marcado se controla con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo se determina de este modo.

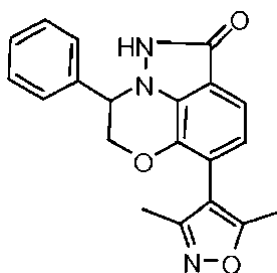
20 VI. Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a la proteína BET, tales como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los componentes del kit farmacéutico convencional, tal como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales etc., como serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Instrucciones, bien como insertos o como etiquetas, lo que indica cantidades de los componentes que se van a administrar, guías para administración y/o guías para mezclar los componentes, pueden también estar incluidos en el kit.

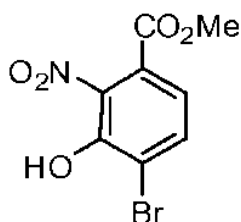
35 La invención se describirá en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los ejemplos siguientes se ofrecen con fines ilustrativos y no están destinados a limitar la invención de ningún modo. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente varios parámetros no críticos que pueden modificarse o cambiarse para dar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de una o más proteínas BET como se describe a continuación.

40 EJEMPLOS

Ejemplo 1. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-h]indazol-6(5H)-ona



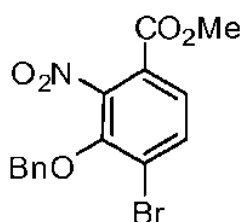
55 Etapa 1. 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo



Una solución de ácido 4-bromo 3-hidroxibenzoico (6,00 g, 27,6 mmol) [Combi Blocks, CA-4188] en ácido sulfúrico (138 ml) se agitó a 20 °C durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C y se trató con una solución enfriada (enfriada con baño de hielo) de ácido nítrico fumante (1,39 ml, 33,2 mmol)/ácido sulfúrico (69,1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se inactivó vertiendo sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, para dar el producto intermedio nitro deseado (7,41 g, > 100 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para C₇H₈BrN₂O₅ (M+NH₄)⁺: m/z = 279,0, 281,0; hallada: 279,0, 280,9.

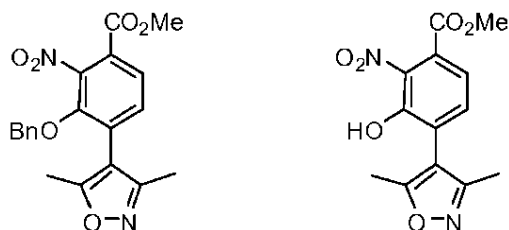
El producto intermedio nitro bruto se disolvió en metanol (110 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de tionilo (9,08 ml, 124 mmol) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y, después de calentar a temperatura ambiente, la solución se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a un sólido de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 70 % de EtOAc [que contiene 5 % de metanol]/30 % de hexanos) dio el producto deseado (5,41 g, 71 %) como un sólido de color tostado. LCMS calculada para C₈H₁₀BrN₂O₅ (M+NH₄)⁺: m/z = 293,0, 295,0; hallada: 293,0, 294,9.

Etapa 2. 3-(benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo



Una solución de 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (5,41 g, 19,6 mmol) y carbonato de potasio (5,42 g, 39,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml, 387 mmol) se trató con bromuro de bencilo (3,26 ml, 27,4 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un aceite bruto de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 50 % de EtOAc) dio el producto deseado (6,99 g, 97 %) como un sólido de color amarillo. LCMS calculada para C₁₅H₁₆BrN₂O₅ (M+NH₄)⁺: m/z = 383,0, 385,0; hallada: 383,0, 385,0.

Etapa 3. 3-(benciloxi)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzoato de metilo y 4-(3,5-dimetililsoxazol-4-il)-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo



Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (6,49 g, 17,7 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (6,24 g, 44,3 mmol) [Matrix Scientific, 004078] y carbonato de potasio (9,80 g, 70,9 mmol) en 1,4-dioxano (69,5 ml) y agua (34,8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (1,45 g, 1,77 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 minutos y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con EtOAc (200 ml). Se lavó el filtrado con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón. La capa acuosa del primer lavado de 200 ml contenía el producto deseado que había perdido el grupo bencilo. Esta se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 6M y se extrajo con EtOAc (100 ml) para proporcionar un aceite de color marrón. Los dos productos se purificaron por separado. La purificación del primer lote mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 50 % de EtOAc [que contiene 5 % de metanol]/50 % de hexanos) dio el producto deseado, 3-(benciloxi)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzoato de metilo, (5,13 g, 76 %) como un sólido amarillo. LCMS calculada para C₂₀H₁₉N₂O₆ (M+H)⁺: m/z = 383,1; hallada: 383,1. La purificación del segundo lote mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 80 % de EtOAc [que contiene 5 % de metanol]/20 % de hexanos) dio el producto deseado menos el grupo bencilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo, (0,63 g, 12 %) como un sólido de color blanco. LCMS calculada para C₁₃H₁₃N₂O₆ (M+H)⁺: m/z = 293,1;

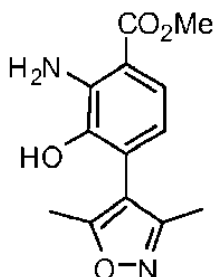
hallada: 293,0.

Etapa 4. 2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-hidroxi-benzoato de metilo

5

10

15



20

Una suspensión de 3-(benciloxi)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzoato de metilo (0,959 g, 2,51 mmol) en metanol (49,9 ml) se desgasificó con nitrógeno, se trató con 10 % de Pd/C, tipo Degussa, (0,144 g) y se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante 1 hora. Se formó una solución durante los primeros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho y los sólidos se lavaron con metanol. Se concentró el filtrado para dar el producto deseado (0,656 g, cuantitativo) como un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{13}H_{15}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 263,1; hallada: 263,1.

25

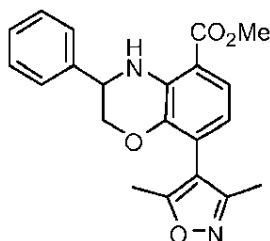
Como alternativa, el 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo, de la etapa 3, se puede tratar de la misma manera para dar 2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-hidroxi-benzoato de metilo con rendimiento cuantitativo.

30

Etapa 5. 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxilato de metilo

35

40



45

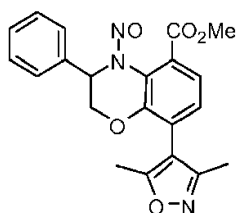
Una solución de 2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-hidroxi-benzoato de metilo (0,656 g, 2,50 mmol) y carbonato de potasio (0,691 g, 5,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7,5 ml) se trató con 2-bromoacetofenona (0,572 g, 2,88 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para dar la imina intermedia como una espuma de color tostado que se usó sin purificación adicional. La imina intermedia bruta se disolvió en metanol (25 ml) y se trató con ácido acético (0,284 ml, 5,00 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno, se trató con 10 % de Pd/C, de tipo Degussa, (0,131 g), y se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante 1 hora. Debido a la reacción incompleta, la mezcla se trató con 10 % de Pd/C adicional, de tipo Degussa, (0,066 g) y se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante otra hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho y los sólidos se lavaron con metanol, acetato de etilo, y diclorometano. El filtrado se concentró para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 60 % de EtOAc) dio el producto deseado (0,661 g, 73 %) como un sólido de color amarillo. LCMS calculada para $C_{21}H_{21}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 365,1; hallada: 365,1.

55

Etapa 6. 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nitroso-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxilato de metilo

60

65



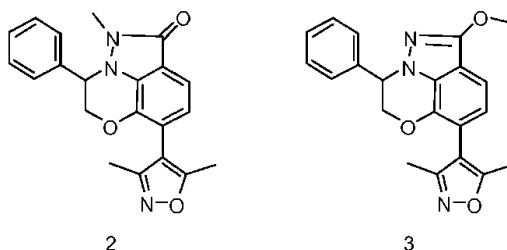
Una suspensión de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxilato de metilo (0,230 g, 0,631 mmol) en acetato de etilo (6,13 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (0,789 ml, 4,73 mmol) y agua (0,460 ml), seguido de nitrito de sodio (0,0871 g, 1,26 mmol) en agua (0,690 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó durante 30 minutos, que dio una solución bifásica. Después de otros 30 minutos, una suspensión estaba presente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar un sólido bruto de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 50 % de EtOAc dio el producto deseado (0,228 g, 92 %) como un sólido de color amarillo. LCMS calculada para C₂₁H₂₀N₂O₄ ([M-NO]+H)⁺: m/z = 364,1; hallada: 364,1.

Etapla 7. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-h]indazol-6(5H)-ona

Una suspensión de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nitroso-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxilato de metilo (0,228 g, 0,580 mmol) en acetato de etilo (4,04 ml) y metanol (4,04 ml) a 0 °C se trató con una solución de cloruro amónico acuoso saturado (2,02 ml, 30,2 mmol) y, después, se añadió cinc (0,303 g, 4,64 mmol) en tres porciones durante 6 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se aclaró con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavó el filtrado con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar una espuma bruta de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de diclorometano a 10 % de metanol/diclorometano) dio el producto deseado (0,14 g, 70 %) como una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (br s, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,74 (dd, *J* = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). LCMS calculada para C₂₀H₁₈N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 348,1; hallada: 348,1.

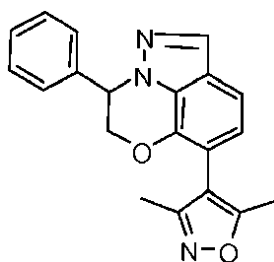
Ejemplo 2. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-h]indazol-6(5H)-ona y

Ejemplo 3. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-h]indazol



Una solución de 9-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4] oxazino [2,3,4-h]indazol-6(5H)-ona (0,030 g, 0,086 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,41 ml) se trató con hidruro de sodio (6,91 mg, 0,173 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (7,0 µl, 0,112 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, para dar un sólido bruto de color tostado. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %, a un caudal de 30 ml/min) proporcionó el Ejemplo 2 (1,3 mg, 4 %, primer pico en eluir) y el Ejemplo 3 (2 mg, 6 %, segundo pico en eluir) (se necesitaron dos pasadas separadas a través del sistema de LCMS preparativa para aislar los dos picos). Ejemplo 2: RMN de ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 – 7,39 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 11,9, 8,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); LCMS calculada para C₂₁H₂₀N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 362,1; hallada: 362,1. Ejemplo 3: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 5,4, 3,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); LCMS calculada para C₂₁H₂₀N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 362,1; hallada: 362,1.

Ejemplo 4. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-h]indazol

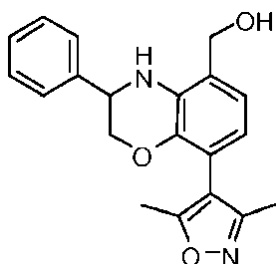


5

10

Etapa 1. [8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-il]metanol

15



20

25

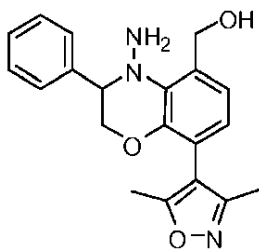
Una solución de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-carboxilato de metilo (0,150 g, 0,412 mmol) en tetrahidrofurano (4,50 ml) a 0 °C se trató con tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (0,823 ml, 0,823 mmol) gota a gota. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (20 ml), se calentó a TA y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, para dar un residuo incoloro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 70 % de EtOAc [que contiene 5 % de metanol]/30 % de hexanos) dio el producto deseado (0,13 g, 94 %) como una espuma de color blanco. LCMS calculada para $C_{20}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 337,2; hallada: 337,2.

30

35

Etapa 2. [4-amino-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-il]metanol

40



45

Una solución de [8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-il]metanol (0,129 g, 0,383 mmol) en acetato de etilo (2,79 ml) a 0 °C se trató con agua (0,42 ml) y cloruro de hidrógeno 6,0M en agua (0,479 ml, 2,88 mmol), seguido de nitrito de sodio (40 mg, 0,575 mmol) en agua (0,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para dar el compuesto nitroso intermedio que se usó inmediatamente sin purificación adicional. El intermedio bruto se disolvió en tetrahidrofurano (2,25 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (0,767 ml, 0,767 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se calentó a TA y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color tostado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 70 % de EtOAc [que contiene 5 % de metanol]/30 % de hexanos) dio el producto deseado (88 mg, 65 %) como una espuma de color tostado. LCMS calculada para $C_{20}H_{22}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 352,2; hallada: 352,2.

50

55

60

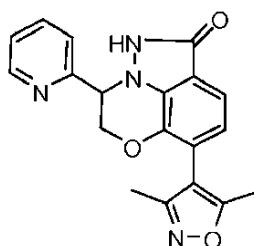
Etapa 3. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hij]indazol

65

Una solución de cloruro de oxalilo 2,0 M en cloruro de metileno (0.132 ml) a -78 °C se trató con cloruro de metileno (0.363 ml), seguido de dimetilsulfóxido (0,025 ml, 0,353 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y se trató con una solución de [4-amino-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1, 4-

benzoxazin-5-ilmetanol (0,062 g, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (1,50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se trató con trietilamina (0,0984 ml, 0,706 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se calentó a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y solución de cloruro de amonio saturado (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar una espuma de color tostado. La purificación mediante LCMS preparativa (XBridge columna C8, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %, a un caudal de 60 ml/min) dio el producto deseado (19 mg, 32 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LCMS calculada para C₂₀H₁₈N₃O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 332,1; hallada: 332,1.

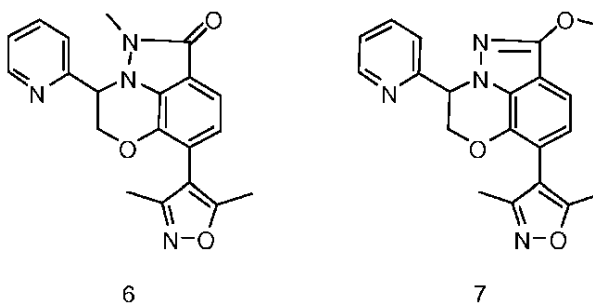
Ejemplo 5. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-*h*]indazol-6(5H)-ona



El ejemplo 5 se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-2-iletanona en lugar de 2-bromoacetofenona en la etapa 5. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (br s, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,52 (br s, 1H), 4,81 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS calculada para C₁₉H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 349,1; hallada: 349,1.

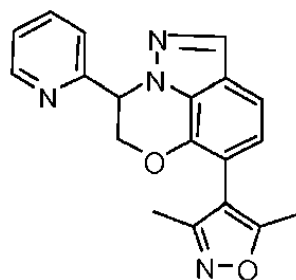
Ejemplo 6. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[2]oxazino[2,3,4-*h*]indazol-6(5H)-ona y

Ejemplo 7. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[2]oxazino[2,3,4-*h*]indazol



Una solución de 9-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-*h*] indazol-6(5H)-ona (0,03 g, 0,086 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,24 ml) a 0 °C se trató con carbonato de potasio (0,024 g, 0,172 mmol) seguido de la adición, gota a gota, de yoduro de metilo 0,2 M en N, N-dimetilformamida (0,517 ml, 0,103 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar un residuo incoloro. La purificación mediante LCMS preparativa (XBridge columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1 %, a un caudal de 30 ml/min) proporcionó el Ejemplo 6 (10 mg, 30 %, primer pico en eluir) y el Ejemplo 7 (8 mg, 20 %, segundo pico en eluir). Ejemplo 6: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,71 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS calculada para C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 363,1; hallada: 363,1. Ejemplo 7: RMN de ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 4,93 – 4,73 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS calculada para C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 363,1; hallada: 363,1.

Ejemplo 8. Trifluoroacetato de 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-*h*]indazol



5

10

15

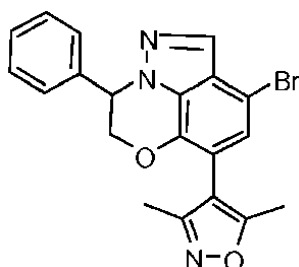
El compuesto del Ejemplo 8 se realizó según el procedimiento del Ejemplo 4 usando 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-5-carboxilato de metilo en lugar de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-5-carboxilato de metilo en la etapa 1. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 6,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,05 – 5,97 (m, 1H), 4,92 (dd, $J = 11,5, 3,4$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 333,1$; hallada: 333,1.

Ejemplo 9. 7-bromo-9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-*h*]indazol

20

25

30



35

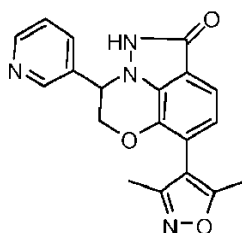
40

Una solución de 9-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4] oxazino[2,3,4-*h*]indazol (0,011 g, 0,033 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) a 0 °C se trató con *N*-bromosuccinimida (8,3 mg, 0,047 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un residuo incoloro. La purificación mediante LCMS preparativa (XBridge columna C8, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %, a un caudal de 30 ml/min) dio el producto deseado (9 mg, 70 %). RMN de ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 5,99 – 5,89 (m, 1H), 4,81 (dd, $J = 11,7, 3,4$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 11,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 410,0, 412,0$; hallada: 410,0.412,0.

Ejemplo 10. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-*h*]indazol-6(5*H*)-ona

45

50



55

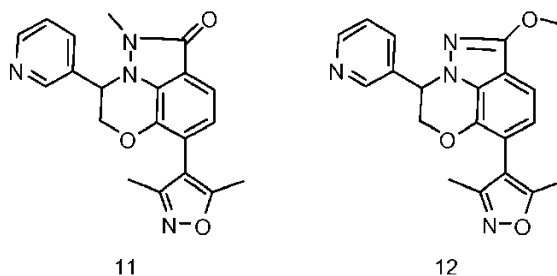
El compuesto del Ejemplo 10 se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, utilizando hidrobromuro de 2-bromo-1-piridin-3-iletanona en lugar de 2-bromoacetofenona en la etapa 5. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,81 (dd, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 11,6, 6,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 349,1$; hallada: 349,1.

60

Ejemplo 11. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[2]oxazino[2,3,4-*h*]indazol-6(5*H*)-ona y

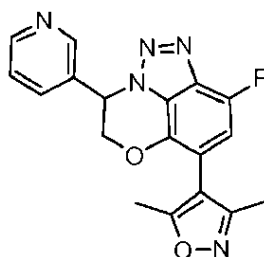
Ejemplo 12. 9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[2]oxazino[2,3,4-*h*]indazol

65

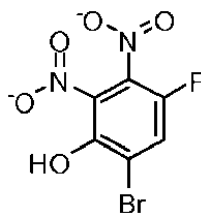


Los compuestos del Ejemplo 11 y el Ejemplo 12 se realizaron de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 6 y 7 utilizando 9-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[1,4] oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona en lugar de 9-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro [1,4]oxazino[2,3,4-hi] indazol-6(5H)-ona. Ejemplo 11 (primer pico en eluir): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,08 – 4,98 (m, 1H), 4,96 – 4,84 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 363,1$; hallada: 363,1. Ejemplo 12 (segundo pico en eluir): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,73 – 5,59 (m, 1H), 4,82 (dd, $J = 11,6, 3,2$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 11,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 363,1$; hallada: 363,1.

Ejemplo 13. Trifluoroacetato de 7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-9-fluoro-4-piridin-3-il-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5,6-de][1,4]benzoxazina

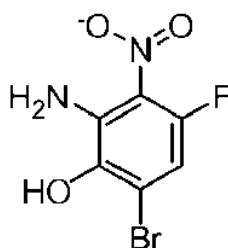


Etapas 1. 6-Bromo-4-fluoro-2,3-dinitrofenol



A una solución de 2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenol (4,0 g, 17 mmol) (Ark # AK-27735) en cloruro de metileno (29,5 ml), se añadió ácido nítrico 2,0 M en cloruro de metileno (25 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a TA. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con cloruro de metileno para dar el producto en bruto, 4,42 g, 93 %.

Etapas 2. 2-Amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrofenol

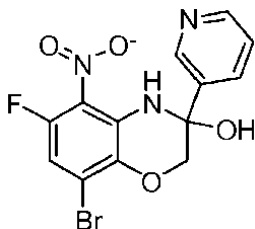


A una solución agitada de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dinitrofenol (4,4 g, 16 mmol) en metanol (88 ml) y cloruro de hidrógeno 12,0 M en agua (40 ml) se añadió cloruro estannoso dihidratado (11 g, 47 mmol). La reacción se agitó a

TA durante 15 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos dio el compuesto deseado, 2,48 g, 63 %. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80 (br s, 3H), 6,80 (m, 1H).

5 *Etapa 3. 8-Bromo-6-fluoro-5-nitro-3-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol*

10



15

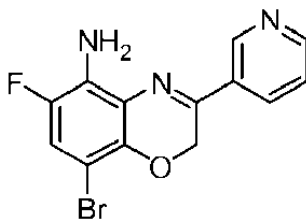
Se agitaron 2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrofenol (500 mg, 1,9 mmol) y carbonato de potasio (780 mg, 5,7 mmol) en acetona (8 ml) durante 5 minutos y se añadió bromhidrato de 2-bromo-1-piridin-3-iletanona (530 mg, 1,9 mmol) como un sólido durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos dio el compuesto deseado, 0,69 g, 99 %. LCMS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrFN}_3\text{O}_4$ (M+H) $^+$: m/z = 370,1, 372,1; hallada: 370,0, 372,0.

20

25 *Etapa 4. 8-Bromo-6-fluoro-5-piridin-3-il-2H-1,4-benzoxazin-5-amina*

25

30



35

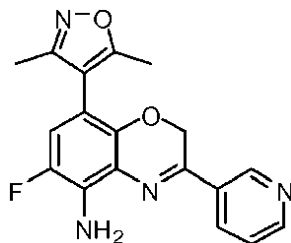
Para 8-bromo-6-fluoro-5-nitro-3-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol (690 mmol, 1,9 mmol) en ácido acético (20 ml), se añadió hierro (520 mg, 9,4 mmol) y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se extrajo con acetato de etilo para dar el producto en bruto, 0,60 g, 100 %. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrFN}_3\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z = 322,0, 324,0; hallada: 321,8, 323,8.

40

45 *Etapa 5. 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5-piridin-3-il-2H-1,4-benzoxazin-5-amina*

45

50



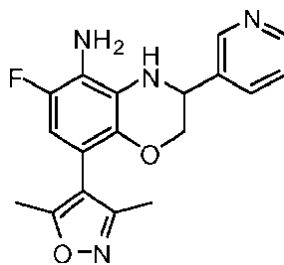
55

Se agitaron 4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina - dicloropaladio (2:1) (3,3 mg, 0,0047 mmol) y fluoruro de cesio (83 mg, 0,54 mmol), 8-bromo-6-fluoro-3-piridin-3-il-2H-1,4-benzoxazin-5-amina (50 mg, 0,2 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (33 mg, 0,23 mmol) en 1-butanol (0,50 ml) y agua (0,12 ml). El sistema se colocó bajo vacío y se retollenó con nitrógeno (repetida 3 veces) mientras se agitaba la suspensión. La mezcla se desgasificó adicionalmente mediante burbujeo de nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 10 °C durante 1 hora. trabajo de extracción con acetato de etilo dio el compuesto deseado 40 mg, 80 %. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 339,1; hallada: 339,0.

60

65

Etapa 6. 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-5-piridin-3-il-3,4-dihidro 2H-1,4-benzoxazin-5-amina



5

10

A una solución de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-3-piridin-3-il-2H-1,4-benzoxazin-5-amina (40 mg, 0,1 mmol) en etanol (0,8 ml) y agua (0,2 ml), se añadió tetrahidrobórato de sodio (4,5 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 15 minutos. Se añadió tetrahidrobórato de sodio (4,5 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se calentó de nuevo hasta 90 °C durante 15 minutos. La mezcla se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se evaporaron. La purificación mediante LCMS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado 11 mg, 30 %. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS calculada para C₁₈H₁₈FN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 341,1; hallada: 340,9.

15

20 *Etapa 7. Trifluoroacetato de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-fluoro-4-piridin-3-il-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina*

A una solución de 8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluoro-3-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-amina (9,0 mg, 0,026 mmol) en cloruro de hidrógeno 5,0 M en agua (0,26 ml, 1,3 mmol) a 0 °C, se añadió una solución de nitrito de sodio (3,6 mg, 0,053 mmol) en agua (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a TA durante 20 minutos. La purificación mediante LCMS preparativa (pH 2) dio el compuesto deseado 7 mg, 60 %. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LCMS calculada para C₁₈H₁₅FN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 352,1; hallada: 351,9.

25

30 **Protocolos del ensayo biológico:**

Ensayo de ejemplo A1

Ensayo BRD4 AlphaScreen™

35

Los ensayos de BRD4-BD1 y BRD4-BD2 se llevaron a cabo en la placa de poliestireno de 384 pocillos blancos en un volumen final de 20 µl para BD1 y 40 µl para BD2. En primer lugar, los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 1,25 % (BD1) y 0,83 % (BD2). Los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 75 minutos en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, 0,05 % de CHAPS, 0,01 % de BSA), que contiene péptido de histona H4 tetraacetilado marcado con biotina 50 nM (H4Ac4), 3,8 nM (BRD4-BD1, BPS Bioscience # 31040) o 20 nM (BRD4-BD2, BPS Bioscience # 31041). La reacción seguida de la adición de 20 µl de tampón de ensayo suplementado con perlas donantes de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) y perlas aceptoras de GSH (PerkinElmer-AL109C) a 4 µg/ml con luz reducida. Después de sellar la placa, la placa se incubó en oscuridad a temperatura ambiente durante 75 minutos antes de leer en un lector de placas Pherastar FS (BMG Labtech). Se realizó la determinación de CI₅₀ mediante el ajuste de la curva de actividad de control en porcentaje frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

40

45

Los datos de CI₅₀ para los compuestos de los Ejemplos determinados mediante el ensayo A1 se presentan en la Tabla 1.

50

55

60

65

Tabla 1

N.º de Ejemplo	Cl ₅₀ (nM) de la enzima BRD4 BD-1*	Cl ₅₀ (nM) de la enzima BRD4 BD-2*
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	++	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	++	+
10	++	+
11	+	+
12	+	+
13	+++	++
*Símbolos usados: +: Cl ₅₀ ≤ 200 nM ++: 200 nM < Cl ₅₀ ≤ 1000 nM +++: Cl ₅₀ > 1000 nM		

Ensayo de ejemplo B1:**25 Ensayo de viabilidad celular KMS.12.BM**

La línea celular KMS.12.BM (mieloma humano) se adquirió en JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con medio de cultivo con 10⁵ de FBS. Para medir la actividad citotóxica de los compuestos a través de la cuantificación de ATP, las células KMS.12.BM se siembran en placas en medio de cultivo RPMI a 5000 células/pocillo/por 100 µl, en una placa de cultivo tisular negra transparente de poliestireno de 96 pocillos (Greiner- bio-uno a través de VWR, NJ) en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de 3 días, se añaden 100 µl del agente de cultivo celular Cell Titer-GLO Luminescent (Promega, Madison, WI) a cada pocillo durante 10 minutos a temperatura ambiente para estabilizar la señal luminiscente. Esto determina el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de células metabólicamente activas. La luminiscencia se mide con el Top Count 384 (Packard Bioscience a través de Perkin Elmer, Boston, MA). La inhibición del compuesto se determina en relación a las células cultivadas sin fármaco y la Cl₅₀ indicada como la concentración de compuesto requerida para la muerte del 50 % de las células.

Los datos de Cl₅₀ para los compuestos de los Ejemplos determinados mediante el ensayo B1 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

N.º de Ejemplo	Cl ₅₀ celular KMS (nM)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	++
10	++
11	+
12	+
13	NA
*Símbolos usados: +: Cl ₅₀ ≤ 1000 nM ++: 1000 nM < Cl ₅₀ ≤ 10000 nM NA: No disponible	

Ensayo de ejemplo C1:

Ensayo ELISA KMS.12.BM C-myc

5 La línea celular KMS.12.BM (mieloma humano) se adquirió en JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con
medio de cultivo con 10⁵ de FBS. Para medir la actividad inhibidora de C-myc de los compuestos, las células
KMS.12.BM se siembran en placas en medio de cultivo RPMI a 75000 células/pocillo/por 200 µl, en una placa de
cultivo tisular de poliestireno de fondo plano (Corning a través de VWR, NJ), en presencia o ausencia de un intervalo
10 de concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de 2 horas, las células se sedimentan y se lisan con
tampón de extracción celular (Biosource, Carlsbad, CA) en presencia de inhibidores de la proteasa (Life
Technologies, Grand Island, NY y Sigma, St Louis, MO). Los lisados clarificados se analizan en un ELISA C-myc
comercial (Lifetechnologies, Grand Island, NY). La inhibición del compuesto se determina en relación a las células
cultivadas sin fármaco y la CI₅₀ indicada como la concentración de compuesto requerida para e 50 % de inhibición
de C-myc.

15 Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, se pondrán de manifiesto
para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones
entren dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

20

25

30

35

40

45

50

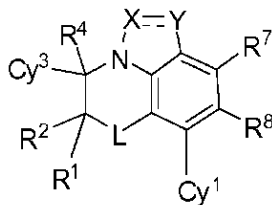
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

— representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR⁹R^{9a}, O, S, SO o SO₂;

X es N o NR⁵;

Y es N, CR⁶, C(=O) o C(S);

siempre que X no sea NR⁵ cuando Y es N;

Cy¹ se selecciona de fenilo y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros de Cy¹ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹¹;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ de R¹ y R² están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

siempre que R¹ y R² sean distintos de Cl, Br, I, CN, y OH cuando L es O o S;

como alternativa, R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R²⁰;

Cy³ se selecciona de fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de Cy³ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³, en los que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹⁵;

R⁶ se selecciona de H, halo, CN, OH, OR^{a6}, SR^{a6}, C(=O)R^{b6}, C(=O)NR^{c6}R^{d6}, C(=O)OR^{a6}, OC(=O)R^{b6}, OC(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)R^{b6}, NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)OR^{a6}, S(=O)R^{b6}, S(=O)NR^{c6}R^{d6}, S(=O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}, S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹⁶;

como alternativa, R⁶ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que dicho arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R²⁰;

R⁷ se selecciona de H, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, CONR^cR^d, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R¹⁷;

R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₃, alqueniilo C₂₋₃, alquiniilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, y CONR^cR^d, en el que dicho alquilo C₁₋₃, alqueniilo C₂₋₃ y alquiniilo C₂₋₃ de R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de R¹⁸;

R⁹ y R^{9a} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b y CONR^cR^d;

R¹¹ es independientemente en cada caso seleccionado de H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b y CONR^cR^d;

R¹³ se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3}R^{d3}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)R^{b3}, NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)OR^{a3}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3}R^{d3}, S(=O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(=O)₂R^{b3} y S(=O)₂NR^{c3}R^{d3}, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ de R¹³ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3}R^{d3}, C(=O)OR^{a3}, OC(=O)R^{b3}, OC(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)R^{b3}, NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=O)OR^{a3}, S(=O)R^{b3}, S(=O)NR^{c3}R^{d3}, S(=O)₂R^{b3} y S(=O)₂NR^{c3}R^{d3};

R¹⁵ se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a5}, SR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, OC(=O)R^{b5}, OC(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)R^{b5}, NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)OR^{a5}, S(=O)R^{b5}, S(=O)NR^{c5}R^{d5}, S(=O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(=O)₂R^{b5} y S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ de R¹⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a5}, SR^{a5}, C(=O)R^{b5}, C(=O)NR^{c5}R^{d5}, C(=O)OR^{a5}, OC(=O)R^{b5}, OC(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)R^{b5}, NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=O)OR^{a5}, S(=O)R^{b5}, S(=O)NR^{c5}R^{d5}, S(=O)₂R^{b5} y S(=O)₂NR^{c5}R^{d5};

R¹⁶ se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR^{a6}, SR^{a6}, C(=O)R^{b6}, C(=O)NR^{c6}R^{d6}, C(=O)OR^{a6}, OC(=O)R^{b6}, OC(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)R^{b6}, NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=O)OR^{a6}, S(=O)R^{b6}, S(=O)NR^{c6}R^{d6}, S(=O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}, S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, or 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R¹⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, or 4 grupos seleccionados independientemente de R²⁰;

R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente en cada caso seleccionados de halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b y CONR^cR^d;

R^a, R^c, y R^d son en cada caso seleccionados independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

R^b es en cada caso alquilo C₁₋₆;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ que forman R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ que forma R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a4}, SR^{a4}, C(=O)R^{b4}, C(=O)NR^{c4}R^{d4}, C(=O)OR^{a4}, OC(=O)R^{b4}, OC(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)R^{b4}, NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)OR^{a4}, S(=O)R^{b4}, S(=O)NR^{c4}R^{d4}, S(=O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(=O)₂R^{b4} y S(=O)₂NR^{c4}R^{d4};

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ que forman R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} son en cada caso seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ que forman R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} son independientemente en cada caso seleccionados de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, or 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-10 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que forman R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

como alternativa, R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno, y 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, or 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

R^{b6} es independientemente en cada caso seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de -6-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, or 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4-7

miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰; y

R²⁰ es en cada caso seleccionado independientemente de H, halo, OH, CN, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-C(=O)-, alquilo C₁₋₄-C(=O)O-, alquilo C₁₋₄-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, alquilo C₁₋₄-NHC(=O)-, di(alquilo C₁₋₄)NC(=O)-, alquilo C₁₋₄-C(=O)NH-, alquilo C₁₋₄-S(=O)-, H₂NS(=O)-, alquilo C₁₋₄-NHS(=O)-, di(alquilo C₁₋₄)NS(=O)-, alquilo C₁₋₄S(=O)₂-, alquilo C₁₋₄-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, alquilo C₁₋₄-NHS(=O)₂- y di(alquilo C₁₋₄)NS(=O)₂-.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es O.

3. El compuesto de fórmula 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- a) X es N; o
- b) X es NR⁵.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) Y es CR⁶; o
- b) Y es C(=O).

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X-----Y es N=N.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) Cy¹ es isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R¹¹, o
- b) Cy¹ es pirazolilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R¹¹.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) R¹ se selecciona de H, metilo, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₂OH, y -C(=O)N(CH₃)₂; o
- b) R¹ es H; o
- c) R¹ es metilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que R² es H.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) Cy³ se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo, en el que dicho fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- b) Cy³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- b) Cy³ es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- d) Cy³ es oxidopiridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- e) Cy³ es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- f) Cy³ es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- g) Cy³ es dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; o
- h) Cy³ es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) R⁵ es metilo; o
- b) R⁵ es H.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- 5 a) R⁶ es H, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; o
 b) R⁶ es H; o
 c) R⁶ es metoxi.

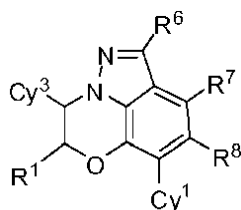
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- 10 a) R⁷ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₄ y CN; o
 b) R⁷ se selecciona de H, Br, F, metilo, y CN; o
 c) R⁷ es H; o
 d) R⁷ es Br; o
 15 e) R⁷ es F; o
 f) R⁷ es metilo; o
 g) R⁷ es CN.

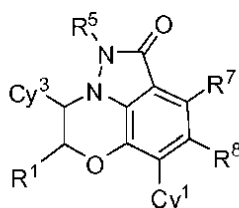
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, en el que:

- a) R⁸ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₄ y CN; o
 b) R⁸ es H.

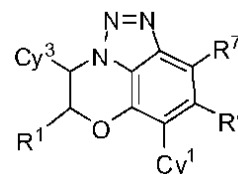
25 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 13 que tiene la Fórmula (IIa), (IIb), o (IIc):



(IIa)



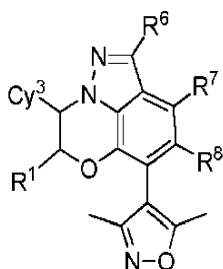
(IIb)



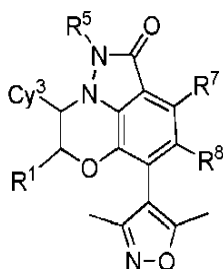
(IIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

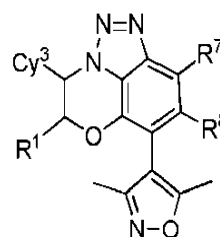
40 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 12, que tiene la fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- a) L es O o S;
 Y es N, CR⁶ o C(=O).

65 Cy¹ se selecciona de un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros de Cy¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹¹;

R¹ se selecciona de H, F, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, y NR^{c1}C(=O)R^{b1}, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, y alquinoilo C₂₋₆ de R¹ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1} y NR^{c1}C(=O)R^{b1} siempre que R¹ no sea OH;

R⁷ se selecciona de H, halo, CN, OR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹⁷;

R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁₋₃; y

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son, independientemente de cada aparición, seleccionados de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

o

b) L es O;

Y es N, CR⁶ o C(=O).

Cy¹ se selecciona de un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros de Cy¹ está opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹¹;

R¹ y R² son ambos H;

Cy³ se selecciona de fenilo y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros de Cy³ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R¹³; en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-6 miembros;

R⁴ es H;

R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de H, OR^{a6};

R⁷ se selecciona de H y halo; y

R⁸ es H.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-2-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol;

7-bromo-9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol-6(5H)-ona;

9-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-piridin-3-il-2,3-dihidro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indazol; y

Trifluoroacetato de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-fluoro-4-piridin-3-il-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un procedimiento para inhibir una proteína BET que comprende poner en contacto *in vitro* un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con dicha proteína BET.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección que está asociada con una proteína BET.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su usar en un procedimiento de tratar:

a) un trastorno proliferativo; o

b) un trastorno proliferativo, en el que el trastorno proliferativo es cáncer; o

c) un trastorno proliferativo, en el que el trastorno proliferativo es cáncer que es adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T del adulto, cáncer de vejiga urinaria, blastoma, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, sarcoma mielóide, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe,

- leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovarios, tumor de la hipófisis, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, carcinoma de células renales, cáncer rectal, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer de útero, cáncer vaginal o tumor de Wilms; o
- 5 d) un trastorno proliferativo, en el que el trastorno proliferativo es un trastorno proliferativo no canceroso.
- 10 22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su usar en un procedimiento de tratar:
- 15 a) una enfermedad autoinmune o inflamatoria; o
b) una enfermedad autoinmune o inflamatoria, en la que la enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona de alergia, rinitis alérgica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, dermatitis, rechazo de órganos, eccema, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis, sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injerto de tejido y diabetes de tipo I.
- 20 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su usar en un procedimiento de tratar:
- 25 a) una infección vírica; o
b) una infección vírica, en la que la infección vírica es una infección con adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del herpes, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano o virus de la viruela.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65