

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 437**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2014 PCT/IB2014/002240**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004534**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2014 E 14822480 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3010917**

54 Título: **Nuevos compuestos bicíclicos sustituidos como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

21.06.2013 US 201361837830 P
04.12.2013 US 201361911668 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

ZENITH EPIGENETICS CORP. (100.0%)
300, 4820 Richard Road SW
Calgary, AB T3E 6L1, CA

72 Inventor/es:

LIU, SHUANG;
QUINN, JOHN, FREDERICK;
DUFFY, BRYAN, CORDELL;
WANG, RUIFANG;
JIANG, MAY, XIAOWU;
MARTIN, GREGORY, SCOTT;
ZHAO, HE;
ELLIS, MICHAEL;
WAGNER, GREGORY, STEVEN y
YOUNG, PETER, RONALD

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 661 437 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos bicíclicos sustituidos como inhibidores de bromodominio

La invención proporciona nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y estos compuestos o composiciones para usar en la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con las proteínas del dominio bromodominio y el dominio terminal extra (BET). Las modificaciones postraduccionales (PTM) de histonas están implicadas en la regulación de la expresión génica y la organización de la cromatina en células eucarióticas. La acetilación de histonas en residuos de lisina específicos es una PTM que está regulada por histonas acetilasas (HAT) y desacetilasas (HDAC). Peserico, A. and C. Simone, "Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance", *J Biomed Biotechnol*, 2011: 371832 (2011). Los inhibidores de molécula pequeña de HDAC y HAT están siendo investigados como terapia contra el cáncer. Hoshino, I. and H. Matsubara, "Recent advances in histone deacetylase targeted cancer therapy" *Surg Today* 40(9): 809-15 (2010); Vernarecci, S., F. Tosi y P. Filetici, "Tuning acetylated chromatin with HAT inhibitors: a novel tool for therapy", *Epigenetics* 5(2): 105-11 (2010); Bandyopadhyay, K., et al., "Spermidinyl-CoA-based HAT inhibitors block DNA repair and provide cancer-specific chemo- and radiosensitization," *Cell Cycle* 8(17): 2779-88 (2009); Arif, M., et al., "Protein lysine acetylation in cellular function and its role in cancer manifestation", *Biochim Biophys Acta* 1799(10-12): 702-16 (2010). La acetilación de histonas controla la expresión génica mediante el reclutamiento de complejos proteicos que se unen directamente a la lisina acetilada a través de bromodominios. Sánchez, R. and M.M. Zhou, "The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription", *Curr Opin Drug Discov Devel* 12(5): 659-65 (2009). Una de tales familias, las proteínas del dominio bromodominio y el dominio terminal extra (BET), comprende Brd2, Brd3, Brd4 y BrdT, cada uno de los cuales contiene dos bromodominios en tándem que se pueden unir independientemente a lisinas acetiladas, como se revisó en Wu, S.Y. and C.M. Chiang, "The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation," *J Biol Chem* 282(18): 13141-5 (2007).

Interferir con las interacciones de la proteína BET mediante la inhibición del bromodominio da como resultado la modulación de programas transcripcionales que a menudo están asociados con enfermedades caracterizadas por desregulación del control del ciclo celular, expresión de citoquinas inflamatorias, transcripción viral, diferenciación hematopoyética, transcripción de insulina y adipogénesis. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012). Se cree que los inhibidores de BET son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a la infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo lipídico, fibrosis y prevención y tratamiento de infecciones víricas. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012). El documento WO 2014/160873 informa la identificación de compuestos que actúan como inhibidores de, o modulan de otro modo, la actividad de una proteína que contiene bromodominio. Hewings et al. (*J. Med. Chem.* 2011, 54: 6761-6770) informa sobre la identificación de inhibidores de la unión de bromodominio e histona que contienen 3,5-dimetilisoxazol.

Las enfermedades autoinmunes, que a menudo son crónicas y debilitantes, son el resultado de una respuesta inmune desregulada, que lleva al cuerpo a atacar sus propias células, tejidos y órganos. Las citoquinas proinflamatorias que incluyen IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1 e IL-17 se sobreexpresan en la enfermedad autoinmune. La expresión de IL-17 define el subconjunto de células T conocido como células Th17, que se diferencian, en parte, por IL-6 y controlan muchas de las consecuencias patógenas de la enfermedad autoinmune. Por lo tanto, el eje IL-6/Th17 representa un objetivo importante y potencialmente farmacológico en la terapia de enfermedades autoinmunes. Kimura, A. and T. Kishimoto, "IL-6: regulator of Treg/Th17 balance," *Eur J Immunol* 40(7): 1830-5 (2010). Se espera que los inhibidores BET tengan propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012). Se ha demostrado que los inhibidores de BET tienen un amplio espectro de efectos antiinflamatorios *in vitro*, incluida la capacidad de disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , MCP-1, TNF- α e IL-6 en células inmunes activadas. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8): 2963-7 (2012); Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468 (7327): 1119-23 (2010); Seal, J., et al., "Identification of a novel series of BET family bromodomain inhibitors: binding mode and profile of I-BET151 (GSK1210151A)", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8): 2968-72 (2012). El mecanismo para estos efectos antiinflamatorios puede implicar la interrupción del inhibidor BET de la coactivación de Brd4 de las citoquinas proinflamatorias reguladas por NF- κ B y/o el desplazamiento de las proteínas BET de los promotores de citoquina, incluida la IL-6. Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic," *Nature* 468 (7327): 1119-23 (2010); Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34): 8840-51 (2012); Zhou, M., et al., "Bromodomain protein Brd4 regulates human immunodeficiency virus transcription through phosphorylation of CDK9 at threonine 29", *J Virol* 83(2): 1036-44 (2009). Además, debido a que Brd4 está involucrado en la diferenciación del linaje de células T, los inhibidores de BET pueden ser útiles en los trastornos inflamatorios caracterizados por programas específicos de diferenciación de células T. Zhang, W.S., et al., "Bromodomain-containing-Protein 4 (BRD4) Regulates RNA Polymerase II Serine 2 Phosphorylation in Human CD4+ T Cells", *J Biol Chem* (2012).

Los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la inhibición BET también se han confirmado *in vivo*. Un inhibidor BET evitó la muerte inducida por endotoxina o bacteriana y la muerte inducida por punción por ligación cecal en ratones, lo que sugiere utilidad para los inhibidores de BET en sepsis y trastornos inflamatorios agudos. Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327): 1119-23 (2010).
 5 Se ha demostrado que un inhibidor de BET mejora la inflamación y la lesión renal en ratones transgénicos HIV-1, un modelo animal para la nefropatía asociada al VIH, en parte a través de la inhibición de la interacción de Brd4 con NF-κB. Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34): 8840-51 (2012). La utilidad de la inhibición BET en la enfermedad autoinmune se demostró en un modelo de ratón de esclerosis múltiple, donde la inhibición BET dio como resultado
 10 la abrogación de los signos clínicos de la enfermedad, en parte, a través de la inhibición de IL-6 e IL-17. R. Jahagirdar, S.M. et al., "An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis.", Congreso Mundial de la Inflamación, París, Francia (2011). Estos resultados se respaldaron en un modelo de ratón similar donde se demostró que el tratamiento con un inhibidor BET inhibía la diferenciación de células T en subconjuntos pro-autoinmunes Th1 y Th17 *in vitro*, y además derogó la inducción de la enfermedad por las células Th1 proinflamatorias. Bandukwala, H.S., et al., "Selective inhibition of CD4+ T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors", *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(36): 14532-7 (2012).

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones inflamatorias autoinmunes crónicas. Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos
 20 para tratar enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias mediante la administración de uno o más compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de esos compuestos. Ejemplos de enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunes e inflamatorios que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad inflamatoria pélvica, uretritis, quemaduras solares en la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis (Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIVassociated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34): 8840-51 (2012)),
 25 osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa (Prinjha, RK, J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012)), enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), auto enfermedad inmune poliglandular (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple (Bandukwala, HS, et al., "Selective inhibition of CD4+ T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors", *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(36): 14532-7 (2012)), esclerodermia, vasculitis, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tipo I diabetes (Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012)), shock séptico (Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIVassociated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34): 8840-51 (2012)), lupus eritematoso sistémico (SLE) (Prinjha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012)), artritis reumatoide (Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55): 489-99 (2010)), artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, uveítis, enfermedad del ojo seco,
 45 esclerodermia, micosis fungoide y enfermedad de Graves.

Los inhibidores BET pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas. Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar afecciones inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos, tales como glomerulonefritis, vasculitis, incluyendo
 50 arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki y arteritis de Takayasu.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos y sus toxinas, tales como, pero sin limitación, sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327): 1119-23 (2010)), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociados con infecciones virales, tales como influenza, herpes zoster, herpes simple y coronavirus. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012). Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar estas respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos y sus toxinas descritas en este documento.

El cáncer es un grupo de enfermedades causadas por la proliferación celular desregulada. Los enfoques terapéuticos pretenden disminuir el número de células cancerosas inhibiendo la replicación celular o induciendo la diferenciación o muerte de las células cancerígenas, pero todavía existe una importante necesidad médica no satisfecha de agentes terapéuticos más eficaces. Las células cancerosas acumulan cambios genéticos y epigenéticos que alteran el crecimiento y el metabolismo celular, promoviendo la proliferación celular y aumentando la resistencia a la muerte celular programada o la apoptosis. Algunos de estos cambios incluyen la inactivación de genes supresores de tumores, la activación de oncogenes y modificaciones de la estructura de la cromatina, incluida la desregulación de histonas PTM. Watson, J.D., "Curing 'incurable' cancer", *Cancer Discov* 1(6): 477-80 (2011); Morin, R.D., et al., "Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma" *Nature* 476(7360): 298-303 (2011).

Un aspecto de la invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para tratar cáncer humano, que incluyen, pero no se limitan a, cánceres que resultan de translocación aberrante o sobreexpresión de proteínas BET (por ejemplo, carcinoma de línea media NUT (NMC) (French, C.A., "NUT midline carcinoma", *Cancer Genet Cytogenet* 203(1): 16-20 (2010) y linfoma de células B (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia," *Blood* 103(4): 1475-84 (2004)). El crecimiento de las células tumorales NMC es impulsado por una translocación del gen *Brd4* o *Brd3* al gen de *nutlin 1*. Filippakopoulos, P., et al "Selective inhibition of BET bromodomains", *Nature* 468(7327): 1067-73 (2010). La inhibición de BET ha demostrado una potente actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos murinos de NMC, una forma rara pero letal de cáncer. La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar cánceres humanos, incluidos, entre otros, cánceres que dependen de un miembro de la familia *myc* de oncoproteínas que incluyen *c-myc*, *MYCN* y *L-myc*. Vita, M. and M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4): 318-30 (2006). Estos tipos de cáncer incluyen el linfoma de Burkitt, la leucemia mielógena aguda, el mieloma múltiple y el meduloblastoma humano agresivo. Vita, M. y M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4): 318-30 (2006). Los cánceres en los que *c-myc* está sobreexpresado pueden ser particularmente susceptibles a la inhibición de la proteína BET; se ha demostrado que el tratamiento de tumores que tienen activación de *c-myc* con un inhibidor de BET dio como resultado la regresión del tumor a través de la inactivación de la transcripción de *c-myc*. Dawson, M.A., et al., Inhibición del reclutamiento de BET a la cromatina como un tratamiento eficaz para la leucemia de fusión de MLL. *Nature*, 2011. 478(7370): p. 529-33; Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target *c-Myc*", *Cell* 146(6): 904-17 (2010); Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40): 16669-74 (2011); Ott, C.J., et al., "BET bromodomain inhibition targets both *c-Myc* and *IL7R* in highrisk acute lymphoblastic leukemia", *Blood* 120(14): 2843-52 (2012); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies *Brd4* as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370): 524-8 (2011).

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar en métodos para tratar cánceres humanos que se basan en proteínas BET y pTEFb (*Cdk9/CyclinT*) para regular oncogenes (Wang, S. and PM Fischer, "quinasa 9 dependiente de ciclina: un regulador clave de la transcripción y posible dianas farmacológicas en oncología, virología y cardiología", *Trends Pharmacol Sci* 29(6): 302-13 (2008)), y cánceres que pueden tratarse induciendo apoptosis o senescencia mediante la inhibición de *Bcl2*, quinasa dependiente de ciclina 6 (*CDK6*) (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370): 529-33 (2011)), o la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (*hTERT*). Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target *c-Myc*", *Cell* 146(6): 904-17 (2010); Ruden, M. and N. Puri, "Novel anticancer therapeutics targeting telomerase", *Cancer Treat Rev* (2012).

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma acral lentiginoso, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mieloide aguda (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370): 529-33 (2011); Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40): 16669-74 (2011); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies *Brd4* as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370): 524-8 (2011)), adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia del tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, células T adultas leucemia/linfoma, leucemia de células NK agresiva a, linfoma relacionado con el SIDA, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer de tiroides anaplásico, linfoma de células T angioinmunoblástico, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoideo teratoide atípico, leucemia linfoblástica aguda de células B (Ott, C.J., et al., "BET bromodomain inhibition targets both *c-Myc* and *IL7R* in highrisk acute lymphoblastic leukemia", *Blood* 120(14): 2843-52 (2012)), leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células B (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia". *Blood* 103(4): 1475-84 (2004)), carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, tumor de Brenner, tumor marrón, linfoma de Burkitt (Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40): 16669-74 (2011)), cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mieloide, condroma,

cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer del cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrionario, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de la glándula endocrina, tumor del seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía; cáncer de esófago, feto en feto, fibroma, fibrosarcoma, linfomas foliculares, 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 cerebri, 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 letal en la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfioepitelioma, linfomas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda (Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Prog Natl Acas Sci USA* 108(40): 16669-74 (2011)), leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, nervio periférico maligno tumor de vaina, tumor de tritón maligno, linfomas de células de manto, linfomas de células B de zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor de células germinales mediastínicas, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma (Miguel F. Segura, et al., "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma", *Cancer Research*. 72(8): Suplemento 1 (2012)), meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor mixto de Muller, leucemia de linaje mixto (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370): 529-33 (2011)), tumor mucinoso, mieloma múltiple (Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6): 904-17 (2010)), neoplasmas de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, carcinoma de línea media NUT (Filippakopoulos, P., et al., "Selective inhibition of BET bromodomains" *Nature* 468(7327): 1067-73 (2010)), cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, hipófisis enoma, tumor hipofisario, plasmacitoma, poliembriomato, linfoma linfoblástico precursor T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma primario de la efusión, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de la faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rabdomioma, rabdomyosarcoma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, Schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor del estroma gonadal del cordón sexual, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores pequeños de células redondas azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, somatostatina, verruga de hollín, tumor espinal, linfoma de zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, cáncer testicular, tecoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células transicionales, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrucoso, glioma de la vía visual, cáncer vulvar, cáncer vaginal, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms. Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para tratar tales cánceres.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos y fibróticos benignos, incluidos tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, tumores cerebrales y espinales, tumores orbitarios y de párpados, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores hipofisarios. prolactinoma, pseudotumor cerebral, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos de las cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno, síndrome de poliposis juvenil, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca. Tang, X et al., "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis", *Am. J. Pathology* in press (2013). Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar tales trastornos proliferativos y fibróticos benignos.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los Estados Unidos. Roger, V.L., et al., "Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association ", *Circulation* 125(1): e2-e220 (2012). La aterosclerosis, una causa subyacente de ECV, es una enfermedad multifactorial caracterizada por dislipidemia e inflamación. Se espera que los inhibidores de BET sean eficaces en la aterosclerosis y las afecciones asociadas debido a los efectos antiinflamatorios antes mencionados, así como a la capacidad de aumentar la transcripción de ApoA-I, el principal constituyente de HDL. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8): 2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11): 3827-38 (2011). En consecuencia, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis.

Se considera que la sobreexpresión de ApoA-I es una estrategia útil en el tratamiento de la aterosclerosis y la ECV. Degoma, E.M. and D.J. Rader, "Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies", *Nat Rev Cardiol* 8(5): 266-77 (2011). Los inhibidores BET han demostrado aumentar la transcripción de ApoA-I y la expresión de proteínas. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8): 2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11): 3827-38 (2011). También se ha demostrado que los inhibidores BET se unen directamente a proteínas BET e inhiben su unión a histonas acetiladas en el promotor ApoA-I, sugiriendo la presencia de un complejo de represión de proteína BET en el promotor ApoA-I, que puede ser interrumpido funcionalmente por BET inhibidores. Se deduce que los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico a través de la regulación de ApoA-I y HDL, como hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis (Degoma, E.M. and D.J. Rader, "Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies", *Nat Rev Cardiol* 8(5): 266-77 (2011)), y la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4): 555-573 (2010). Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar trastornos cardiovasculares mediante sobreexpresión de ApoA-I.

Los inhibidores BET pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperusión, tales como, entre otros, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, síndromes coronarios agudos (Prinsha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012)), lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de revascularización coronaria, procedimientos de bypass cardiopulmonar, hipertensión, pulmonar, renal, embolia hepática, gastrointestinal o periférica. Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para la prevención y el tratamiento de estados descritos en el presente documento que están asociados con lesión por isquemia-reperusión.

La inflamación asociada a la obesidad es un sello distintivo de la diabetes tipo II, la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55): 489-99 (2010). De acuerdo con la capacidad de los inhibidores de BET para inhibir la inflamación, la alteración genética de Brd2 en ratones elimina la inflamación y protege a los animales de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425(1): 71-83 (2010). Se ha demostrado que Brd2 interactúa con PPAR y se opone a su función transcripcional. La anulación de Brd2 *in vitro* promueve la transcripción de redes reguladas por PPAR incluidas las que controlan la adipogénesis. Denis, G.V., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *FEBS Lett* 584(15): 3260-8 (2010). Además, Brd2 está altamente expresado en las células del páncreas y regula la proliferación y la transcripción de insulina. Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425(1): 71-83 (2010). Tomados en conjunto, los efectos combinados de los inhibidores de BET sobre la inflamación y el metabolismo disminuyen la resistencia a la insulina y pueden ser útiles en el tratamiento de personas diabéticas pre diabéticas y tipo II, así como en pacientes con otras complicaciones metabólicas. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012). Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para el tratamiento y prevención de trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, inflamación asociada a la obesidad, diabetes de tipo II y resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que las proteínas BET codificadas por el huésped son importantes para la activación transcripcional y la represión de los promotores virales. Brd4 interactúa con la proteína E2 del virus del papiloma humano (VPH) para permitir la transcripción mediada por E2 de genes diana E2. Gagnon, D., et al., "Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4", *J Virol* 83(9): 4127-39 (2009). De manera similar, Brd2, Brd3 y Brd4 se unen al antígeno nuclear latente 1 (LANA1), codificado por el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), promoviendo la proliferación dependiente de LANA1 de las células infectadas con KSHV. Ustved, J., et al., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes", *J Virol* 80(18): 8909-19 (2006). Se ha demostrado que un inhibidor BET inhibe el reclutamiento mediado por Brd4 del complejo de elongación de transcripción pTEFb al promotor C viral del virus de Epstein-Barr (EBV), lo que sugiere un valor terapéutico para las neoplasias malignas asociadas al VEB. Palermo, R.D., et al., "RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus", *PLoS Pathog* 7(10): e1002334 (2011). Además, un inhibidor de BET reactivó el VIH en modelos de infección latente de células T y de infección latente de monocitos, lo que potencialmente permite la erradicación viral mediante terapia antirretroviral complementaria. Zhu, J., et al., "Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4", *Cell Rep* (2012); Banerjee, C., et al., "BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1", *J Leukoc Biol* (2012); Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012); Li, Z., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *Nucleic Acids Res* (2012).

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de virus de ADN basados en episomas que incluyen, pero no se limitan a, virus del papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, virus de la

inmunodeficiencia humana (Belkina, A.C. y G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer," *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012)), adenovirus, poxvirus, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. De este modo, la invención también proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos para el tratamiento y prevención de infecciones por virus de ADN basadas en episomas descritas en este documento.

- 5 Algunas enfermedades del sistema nervioso central (SNC) se caracterizan por trastornos en los procesos epigenéticos. La haploinsuficiencia de Brd2 se ha relacionado con déficits neuronales y epilepsia. Velisek, L., et al., "GABAergic neuron deficit as an idiopathic generalized epilepsy mechanism: the role of BRD2 haploinsufficiency in juvenile myoclonic epilepsy", *PLoS One* 6(8): e23656 (2011) SNP en diversas proteínas que contienen bromodominio también se han relacionado con los trastornos mentales como la esquizofrenia y los trastornos bipolares. Prinjha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012). Además, la capacidad de los inhibidores de BET para aumentar la transcripción de ApoA-I puede hacer que los inhibidores de BET sean útiles en la terapia de la enfermedad de Alzheimer considerando la relación sugerida entre el aumento de ApoA-I y la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4): 555-573 (2010). Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar tales enfermedades y trastornos del SNC.

20 El BRDT es el miembro de la familia de proteínas BET específico del testículo que es esencial para la remodelación de la cromatina durante la espermatogénesis. Gaucher, J., et al., "Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt", *EMBO J* 31(19): 3809-20 (2012); Shang, E., et al., "The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation", *Development* 134(19): 3507-15 (2007). La eliminación genética de BRDT o la inhibición de la interacción BRDT con histonas acetiladas por un inhibidor BET dio como resultado un efecto anticonceptivo en ratones, que era reversible cuando se usaban inhibidores BET de molécula pequeña. Matzuk, M.M., et al., "Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception", *Cell* 150(4): 673-684 (2012); Berkovits, B.D., et al., "The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatids", *Nucleic Acids Res* 40(15): 7162-75 (2012). Estos datos sugieren la utilidad potencial de los inhibidores BET como un enfoque novedoso y eficaz para la anticoncepción masculina. Por lo tanto, otro aspecto de la invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para la anticoncepción masculina.

30 La proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1, CCL2) juega un papel importante en la enfermedad cardiovascular. Niu, J. and P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3): 9-109 (2009). MCP-1, por su actividad quimiotáctica, regula el reclutamiento de monocitos desde el lumen arterial al espacio subendotelial, donde se convierten en células espumosas de macrófagos e inician la formación de vetas grasas que pueden convertirse en placa aterosclerótica. Dawson, J., et al., "Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signalling in disease", *Expert Opin Ther Targets* 7(1): 35-48 (2003). El papel crítico de MCP-1 (y su receptor relacionado CCR2) en el desarrollo de la aterosclerosis se ha examinado en diversos modelos de ratones transgénicos y knockout en un entorno hiperlipidémico. Boring, L., et al., "Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis", *Nature* 394(6696): 894-7 (1998); Gosling, J., et al., "MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B", *J Clin Invest* 103(6): 773-8 (1999); Gu, L., et al., "Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice", *Mol Cell* 2(2): 275-81. (1998); Aiello, R.J., et al., "Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(6): 1518-25 (1999). Estos informes demuestran que la abrogación de la señalización de MCP-1 da como resultado una disminución de la infiltración de macrófagos en la pared arterial y una disminución del desarrollo de la lesión aterosclerótica.

La asociación entre MCP-1 y enfermedad cardiovascular en humanos está bien establecida. Niu, J and P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3): 95-109 (2009). MCP-1 y su receptor están sobreexpresados por células endoteliales, células de músculo liso y monocitos/macrófagos infiltrantes en la placa aterosclerótica humana. Nelken, N.A., et al., "Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaque", *J Clin Invest* 88(4): 1121-7 (1991). Por otra parte, los niveles circulantes elevados de MCP-1 se correlacionan positivamente con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, las medidas de carga de aterosclerosis coronaria y la incidencia de enfermedad coronaria (CHD). Deo, R., et al., "Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis", *J Am Coll Cardiol* 44(9): 1812-8 (2004). Los pacientes con enfermedad cardíaca con uno de los niveles más altos de MCP-1 son aquellos con síndrome coronario agudo (SCA). de Lemos, J.A., et al., "Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes", *Circulation* 107(5): 69-5 (2003). Además de jugar un papel en la inflamación subyacente asociada con CHD, se ha demostrado que MCP-1 está implicada en la rotura de placa, lesión por isquemia/reperfusión, reestenosis y rechazo de trasplante cardíaco, Niu, J. and P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3): 95-109 (2009).

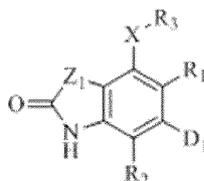
La MCP-1 también promueve la inflamación tisular, asociada con enfermedades autoinmunes que incluyen la artritis reumatoide (AR) y la esclerosis múltiple (EM). La MCP-1 desempeña un papel en la infiltración de macrófagos y linfocitos en la articulación de la AR, y se sobreexpresa en el líquido sinovial de los pacientes con AR. Koch, A.E., et al., "Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis", J Clin Invest 90(3): 772-9 (1992). El bloqueo de la señalización de MCP-1 y MCP-1 en modelos animales de AR también han demostrado la importancia de MCP-1 para la acumulación de macrófagos y la expresión de quitoquinas proinflamatorias asociadas con AR. Brodmerkel, C.M., et al., "Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344", J Immunol 175(8): 5370-8 (2005); Brushl, H., et al., "Dual role of CCR2 during initiation and progression of collagen-induced arthritis: evidence for regulatory activity of CCR2+ T cells", J Immunol 172(2): 890-8 (2004); Gong, J.H., et al., "An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model", J Exp Med 186(1): 131-7 (1997); 65. Gong, J.H., et al., "Post-onset inhibition of murine arthritis using combined chemokine antagonist therapy", Rheumatology (Oxford 43(1): 39-42 (2004).

La sobreexpresión de MCP-1, en el cerebro, fluido cerebroespinal (CSF) y sangre, también se ha asociado con MS crónica y aguda en humanos. Mahad, D.J. and R.M. Ransohoff, "The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)", Semin Immunol 15(1): 23-32 (2003). La MCP-1 está sobreexpresado por una variedad de tipos de células en el cerebro durante la progresión de la enfermedad y contribuye a la infiltración de macrófagos y linfocitos que median en el daño tisular asociado con la EM. La eliminación genética de MCP-1 o CCR2 en el modelo experimental de ratón con encefalomiélitis autoinmune (EAE), un modelo similar a la MS humana, produce resistencia a la enfermedad, principalmente debido a la disminución de la infiltración de macrófagos al SNC. Fife, B.T., et al., "CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis", J Exp Med 192(6): 899-905 (2000); Huang, D.R., et al., "Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis", J Exp Med 193(6): 713-26 (2001).

Los datos preclínicos han sugerido que los inhibidores de la molécula pequeña y de la molécula grande de MCP-1 y CCR2 tienen potencial como agentes terapéuticos en indicaciones inflamatorias y autoinmunes. De este modo, un aspecto de la invención proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar estados cardiovasculares, inflamatorios y autoinmunes asociados con MCP-1 y CCR2.

Por consiguiente, la invención proporciona compuestos que son útiles para la inhibición de la función de la proteína BET uniéndose a bromodominios, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de esos compuestos, y estos compuestos o composiciones para uso en el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares.

La invención proporciona un compuesto de fórmula:



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde

D₁ es un isoxazol o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), -COOH, y/o éster,

en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄) -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

X está presente y se selecciona de -(NH)-, -O-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, -CR_xR_yNH-; y

R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino, alcoxi (C₁₋₅) o dos sustituyentes seleccionados de R_x, R_y y R₁ pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico;

Z₁ es -NR_a;

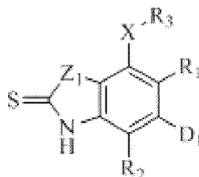
R_a se selecciona de hidrógeno, deuterio y alquilo (C₁₋₃); y

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH, -NH₂, -tioalquilo y alcoxi;

R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, isotiazol, pirimidina, fenilo, ciclohexeno, benzo[d]oxazolilo, natilo o quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), -OH, alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), carboxilo y/o éster,

- 5 en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄) -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula:



- 10 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde

D₁ es un isoxazol o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), -COOH, y/o éster,

- 15 en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄) -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

X está opcionalmente presente y, si está presente, se selecciona de -(NH)-, -O-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, -CR_xR_yNH-; y

Z₁ es-NR_a;

- 20 R_a se selecciona de hidrógeno, deuterio y alquilo (C₁₋₃); y

R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, isotiazol, pirimidina, fenilo, ciclohexeno, benzo[d]oxazolilo, naftilo o quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), -OH, alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), carboxilo y/o éster,

- 25 donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄) -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH, -NH₂, -tioalquilo y alcoxi;

- 30 R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino, alcoxi (C₁₋₅) o dos sustituyentes seleccionados de R_x, R_y y R₁ pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico.

También se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo y se proporciona uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 35 También se describe en la presente un compuesto de Fórmula I o Fórmula IA, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominios.

También se describe aquí un compuesto de Fórmula I o Fórmula IA, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

Definiciones

Tal como se usan en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente pretenden tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes.

Como se usa en el presente documento, "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones del corazón y del sistema circulatorio que son mediados por la inhibición de BET. Enfermedades cardiovasculares de ejemplo, que incluyen trastornos relacionados con el colesterol o los lípidos, incluyen, entre otros, síndrome coronario agudo, angina, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carotídea, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, estabilización de la placa coronaria, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunciones del endotelio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, hipaalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades cardíacas isquémicas, isquemia cardíaca, síndrome metabólico, demencia multiinfarto, infarto de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis, arteriosclerosis de la arteria renal, enfermedad cardíaca reumática, accidente cerebrovascular, trastorno trombótico, ataque isquémico transitorio y las anomalías de las lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, la obesidad, la diabetes mellitus, el síndrome X, la impotencia, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades inflamatorias.

Como se usa en el presente documento, "enfermedades inflamatorias" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones que están mediados por la inhibición de BET. Enfermedades inflamatorias de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, artritis, asma, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, postrasplante de rechazo tardío y crónico de órganos sólidos, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes autoinmune, retinopatía diabética, diabético nefropatía, vasculopatía diabética, inflamación ocular, uveítis, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, reestenosis post-angioplastia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis, enfermedad de Graves, alergias gastrointestinales, conjuntivitis, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, angina y enfermedad arterial.

Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones que están mediados por la inhibición de BET. Cánceres de ejemplo incluyen, entre otros, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple, linfomas foliculares, linfomas difusos de células B grandes con fenotipo de centro germinal, linfomas de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfomas foliculares y linfoma anaplásico de células grandes activado, neuroblastoma primario tumor neuroectodérmico, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, NMC (NUT-carcinoma de línea media), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfoblástica B aguda (B-LMA), linfoma de Burkitt, linfomas de células B, melanoma, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, pro-mielocítico: leucemia (PML), linfomas no Hodgkin, neuroblastoma, meduloblastoma, carcinoma de pulmón (NSCLC, SULC) y carcinoma de colon.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto para terapia humana como para aplicaciones veterinarias. En una realización, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en este documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible de los mismos. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente. En otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir la progresión de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, tratar un trastorno del colesterol puede comprender la disminución de los niveles de colesterol en la sangre.

Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado.

Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no es así. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "arilo" como "arilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no están destinados a introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

Como se usa en este documento, el término "hidrato" se refiere a una forma cristalina con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua que se incorpora a la estructura cristalina.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en este documento (C_2 C_8) alqueno. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo y 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo.

- 5 El término "alcoxi"; como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo). Los grupos "alcoxi" también incluyen un grupo alquilo unido a un oxígeno ("alquinoxilo") o un grupo alquilo unido a un grupo oxígeno ("alquinoxilo"). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, grupos con un grupo alquilo, alqueno o alquilo de 1-8 átomos de carbono, denominados en este documento alcoxi (C₁-C₈). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi y etoxi.
- 10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-8 átomos de carbono, denominado en este documento alquilo (C₁-C₈). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo. 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.
- 15 El término "alquino" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en este documento (C₂-C₈) alquino. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpranilil, 4-metil-1-butinil, 4-propil-2-pentinil y 4-butil-2-hexinil.
- 20 El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a la forma -NR_aC(O)(R_b)- o -C(O)NR_bR_c, donde R_a, R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo e hidrógeno. La amida se puede unir a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b o R_c. La amida también puede ser cíclica, por ejemplo, R_b y R_c, se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros, tal como un anillo de 5 o 6 miembros. El término "amida" abarca grupos tales como sulfonamida, urea, ureido, carbamato, ácido carbámico y versiones cíclicas de los mismos. El término "amida" también abarca un grupo amida unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -amida-COOH o sales tales como -amida-COONa, un grupo amino unido a un grupo carboxi (por ejemplo, -amino-COOH o sales tales como -amino-COONa).
- 25 El término "amina" o "amino" como se usa en el presente documento se refiere a la forma -NR_dR_e o -N(R_d)R_e-, donde R_d y R_e se seleccionan independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo e hidrógeno. El amino se puede unir al grupo molecular principal a través del nitrógeno. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo, dos cualquiera de R_d y R_e se pueden unir entre sí o con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino o piperidinilo). El término amino también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino. Ejemplos de grupos amino incluyen grupos alquilamino, en donde al menos uno de R_d o R_e es un grupo alquilo. En algunas realizaciones, R_d y R_e pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, halógeno, alcoxi, éster o amino.
- 30 El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- u otro multicarbocíclico. El grupo arilo puede fusionarse opcionalmente a uno o más anillos seleccionados entre arilos, cicloalquilo y heterociclos. Los grupos arilo de esta descripción pueden sustituirse con grupos seleccionados entre alcoxi; ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y naftilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Ejemplos de grupos arilo también incluyen, pero sin limitación, un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado aquí "arilo (C₆)".
- 35 El término "arilalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente arilo (por ejemplo, -arilalquilo-). Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, arilalquilo que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado aquí "arilalquilo (C₆)".
- 40 El término "carbamato" como se usa en el presente documento se refiere a la forma -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_i-, or -OC(O)NR_hR_i, en donde R_g, y R_i se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo e hidrógeno. Ejemplos de carbamatos incluyen, pero no se limitan a, arilcarbamatos o heteroaril carbamatos (por ejemplo, en donde al menos uno de R_g, R_h y R_i se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina).
- 45 El término "carbociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo o cicloalquilo.
- 50 El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -COOH o sus correspondientes sales de carboxilato (por ejemplo, -COONa). El término carboxi también incluye "carboxicarbonilo", por ejemplo un grupo carboxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-COOH o sales, tales como -C(O)-COONa.
- 55 El término "ciano" como se usa en este documento se refiere a -CN.
- El término "cicloalcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado bicíclico, cíclico, bicíclico o puentado, saturado o insaturado, de 3-12 átomos de carbono, o 3-8 átomos de carbono, denominado aquí "cicloalquilo (C₃-C₈)" derivado de un cicloalcano. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo pueden fusionarse a otros grupos cicloalquilo saturados o insaturados, arilo o heterociclilo.

El término "ácido dicarboxílico" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que contiene al menos dos grupos de ácido carboxílico tales como ácidos dicarboxílicos de hidrocarburo saturados e insaturados y sales de los mismos. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácidos alquil dicarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los ácidos dicarboxílicos incluyen, pero no están limitados a, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido azelaico, ácido maleico, ácido ftálico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido (+)/(-)-málico, ácido (+)/(-)-tartárico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos incluyen además derivados de ácido carboxílico de los mismos, tales como anhídridos, imidas, hidrazidas (por ejemplo, anhídrido succínico y succinimida).

El término "éster" se refiere a la estructura -C(O)O-, -C(O)O-R_j-, -R_kC(O)O-R_j-, o -R_kC(O)O-, donde O no está unido a hidrógeno, y R_j y R_k se pueden seleccionar independientemente de alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, éter, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. R_k puede ser un hidrógeno, pero R_j no puede ser hidrógeno. El éster puede ser cíclico, por ejemplo, el átomo de carbono y R_j, el átomo de oxígeno y R_k, o R_j y R_k se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 miembros. Ejemplos de ésteres incluyen, pero sin limitación, ésteres alquílicos en los que al menos uno de R_j o R_k es alquilo, tal como -OC(O)-alquilo, -C(O)-O-alquil- y -alquilo-C(O)-O-alquilo-. Ejemplos de ésteres también incluyen ésteres de arilo o heteroarilo, por ejemplo donde al menos uno de R_j o R_k es un grupo heteroarilo tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, tal como un éster de nicotinato. Ejemplos de ésteres también incluyen ésteres inversos que tienen la estructura -R_kC(O)O-, donde el oxígeno está unido a la molécula original. Ejemplos de ésteres inversos incluyen succinato, D-argininato, L-argininato, L-lisinato y D-lisinato. Los ésteres también incluyen anhídridos de ácido carboxílico y haluros de ácido.

Los términos "halo" o "halógeno" tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. "Haloalquilos" también abarca grupos alquenilo o alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo 1-3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos también se pueden fusionar con anillos no aromáticos. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)-y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidililo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, denominado aquí "heteroarilo (C₂-C₅)".

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se usan en el presente documento se refieren a un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con uno o dos anillos seleccionados independientemente entre arilos, cicloalquilos y heterociclos. Ejemplos de heterociclos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y triazolilo.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" tal como se usan en el presente documento se refieren a -OH.

El término "hidroxialquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxi unido a un grupo alquilo.

El término "hidroxiarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxi unido a un grupo arilo.

5 El término "cetona", como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura $-C(O)-R_n$ (tal como acetilo, $-C(O)CH_3$) o $-R_n-C(O)-R_o$. La cetona se puede unir a otro grupo a través de R_n o R_o . R_n o R_o pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, o R_n o R_o se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

10 El término "monoéster" como se usa en el presente documento se refiere a un análogo de un ácido dicarboxílico en el que uno de los ácidos carboxílicos está funcionalizado como un éster y el otro ácido carboxílico es un ácido carboxílico libre o una sal de un ácido carboxílico. Ejemplos de monoésteres incluyen, pero no se limitan a, monoésteres de ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido azelaico, ácido oxálico y ácido maleico.

15 El término "fenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros. El grupo fenilo también se puede fusionar a un anillo de ciclohexano o ciclopentano. El fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona.

El término "tioalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un azufre (-S-alquilo-).

20 Los grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "amino" y "amida" pueden estar opcionalmente sustituidos con o interrumpidos o ramificados con al menos un grupo seleccionado entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N. Los sustituyentes pueden estar ramificados para formar un heterociclo o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

25

30 Como se usa en el presente documento, una sustitución adecuada en un sustituyente opcionalmente sustituido se refiere a un grupo que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos de la presente divulgación o los compuestos intermedios útiles para prepararlos. Ejemplos de sustituciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a: alquilo C_{1-8} , alquenilo o alquinilo; arilo C_{1-6} , heteroarilo C_{2-5} ; cicloalquilo C_{3-7} ; alcoxi C_{1-8} ; ariloxi C_6 ; -CN; -OH; oxo; halo, carboxi; amino, tal como -NH (alquilo C_{1-8}), -N(alquilo C_{1-8})₂, -NH((C₆)arilo) o -N((C₆)arilo)₂; formilo; cetonas, tales como -CO(alquilo C_{1-8}), -CO(arilo C_6) ésteres, tales como -CO₂(alquilo C_{1-8}) y -CO₂ (arilo C_6). Un experto en la técnica puede elegir fácilmente una sustitución adecuada basada en la estabilidad y la actividad farmacológica y sintética del compuesto de la presente divulgación.

35 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

40 El término "composición farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se describe en el presente documento formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

45 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en el presente documento representa los profármacos de los compuestos de la presente divulgación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente divulgación. Una discusión se proporciona en Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series, vol. 14, y en Roche, E.B., ed. Portadores biorreversibles en diseño de fármacos, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

50 El término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido,

55

5 isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, sales de glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen una unidad estructural amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

10 Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en este documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente divulgación abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar como "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede indicar implícitamente un centro quiral.

20 Se pueden preparar estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas por métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también pueden resolverse en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de compuestos intermedios estereoméricamente puros, reactivos y catalizadores mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

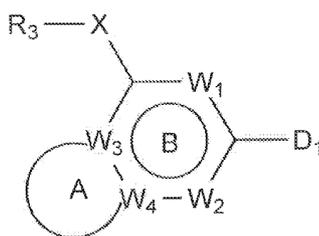
30 También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente divulgación. La presente divulgación abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con los estándares IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros E como Z.

40 Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente se pueden denominar "cis" o "trans", donde "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa los sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. Las disposiciones de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designan como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se denominan "cis/trans".

45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén abarcadas por el alcance de la presente divulgación, incluso aunque se represente solo una estructura tautomérica.

Ejemplos de realización de la invención

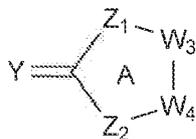
Se divulgan aquí compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de aquellos compuestos en los que la estructura del compuesto está definida por la Fórmula I:



Fórmula I

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en el que:

A es un heterociclo monocíclico de 5 miembros que tiene la fórmula



y está fusionado al anillo B para formar un anillo bicíclico A-B,

5 B es un carbociclo o heterociclo de seis miembros;

W_1 se selecciona de N y CR_1 ;

W_2 es CR_2 ;

W_3 y W_4 son C;

Y se selecciona de O y S;

10 Z_1 y Z_2 se seleccionan independientemente de oxígeno y $-N-R_a$;

cada R_a se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio y alquilo (C_{1-3}) (metilo, etilo, propilo, ciclopropilo);

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, $-OH$, $-NH_2$, $-t$ alquilo y alcoxi;

15 X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de $-(NH)-$, $-NHCR_xR_y-$, $-NHSO_2-$, oxígeno, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CR_xR_yNH-$, $-OCR_xR_y-$, $-CR_xR_yO-$, $-SCR_xR_y-$, $-CR_xR_yS-$, donde S puede oxidarse a sulfóxido o sulfona, o $-NHC(O)-$, en donde el nitrógeno está conectado al anillo B;

R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C_{1-5}), halógeno, $-OH$, $-CF_3$, deuterio, amino, alcoxi (C_{1-5}) o dos sustituyentes seleccionados de R_x , R_y y R_1 pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico;

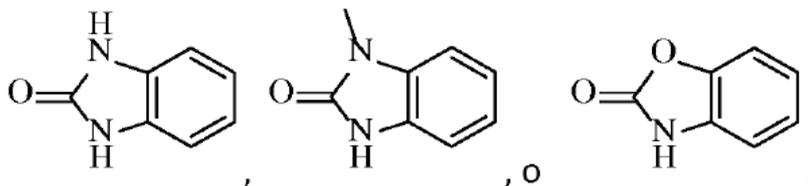
20 R_3 se selecciona de hidrógeno, carbociclos de 4-7 miembros, heterociclos de 4-7 miembros, carbociclos bicíclicos y heterociclos bicíclicos;

con la condición de que R_3 no puede ser hidrógeno si X es diferente de $-NH-$, y

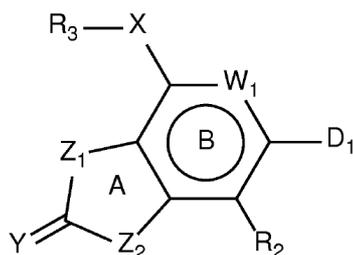
D_1 se selecciona de carbociclos monocíclicos de 5 miembros y heterociclos conectados al anillo B mediante un enlace carbono-carbono,

25 con la condición de que D no puede ser un furano, tiofeno, ciclopentano, tetrahydrofurano y tetrahydrotiofeno sustituido o no sustituido.

En algunos compuestos de Fórmula I, el anillo A-B es un grupo sustituido o no sustituido



También se describe aquí un compuesto de Fórmula IA:



Fórmula IA

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en el que:

W_1 se selecciona de N y CR_1 ;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH, -NH₂, -tioalquilo y alcoxi;

5 Y se selecciona de O y S;

Z_1 y Z_2 se seleccionan independientemente de oxígeno y -N- R_a ;

cada R_a se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio y alquilo (C₁₋₅) (tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo);

10 X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de -(NH)-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, oxígeno, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CR_xR_yNH-, -OCR_xR_y-, -CR_xR_yO-, -SCR_xR_y-, -CR_xR_yS-, donde S puede oxidarse a sulfóxido o sulfona, o -NHC(O)-, en donde el nitrógeno está conectado al anillo B;

R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino, alcoxi (C₁₋₅), o dos sustituyentes seleccionados de R_x , R_y y R_1 pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico;

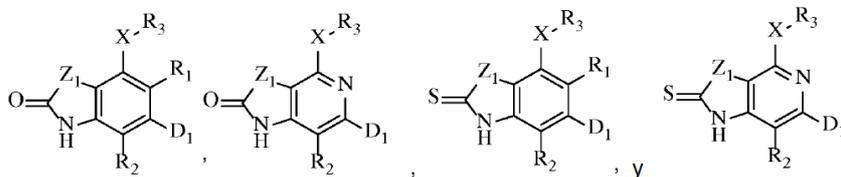
15 R_3 se selecciona de hidrógeno, carbociclos de 4-7 miembros, heterociclos de 4-7 miembros, carbociclos bicíclicos y heterociclos bicíclicos;

con la condición de que R_3 no puede ser hidrógeno si X es diferente de -NH-, y

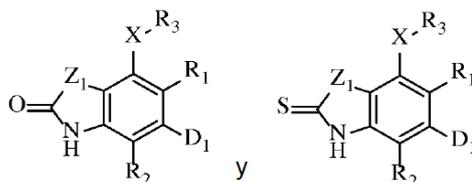
D_1 se selecciona de carbociclos monocíclicos de 5 miembros y heterociclos conectados al anillo B mediante un enlace carbono-carbono,

20 con la condición de que D_1 no puede ser un furano, tiofeno, ciclopentano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofeno sustituido o no sustituido.

En algunos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de

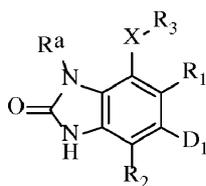


En ciertos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de

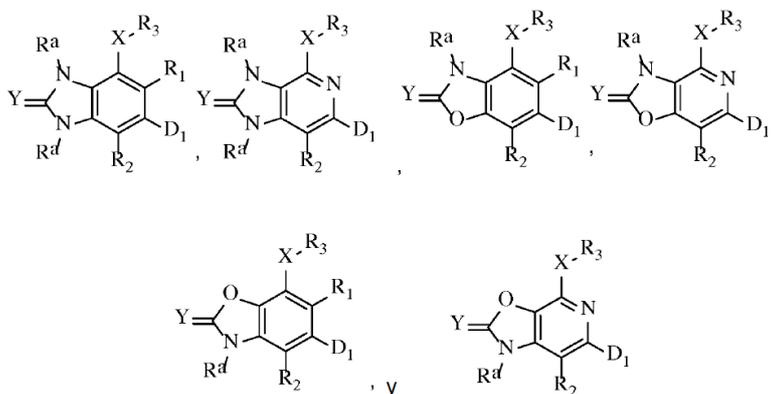


25

En algunos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de



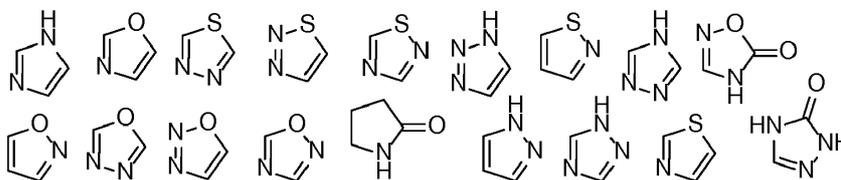
En algunos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de



En algunos compuestos de Fórmula IA, R₂ se selecciona de hidrógeno y metilo.

- 5 En algunos compuestos de Fórmula IA, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio.

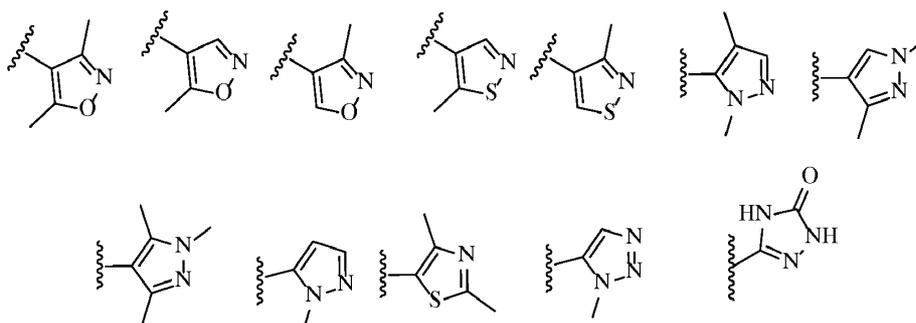
En ciertos compuestos de Fórmula IA, D₁ se selecciona de un heterociclo monocíclico de 5 miembros seleccionado de

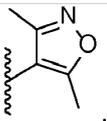


- 10 en donde el anillo D₁ está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (como -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH*i*Pr, -NHBu, -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquilo), halógeno (como F, Cl), amida (como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquilo (C₁-C₄) (como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquilo (C₁-C₄) (como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH y/o éster (tales como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), y éster pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

En ciertos compuestos, D₁ está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio y alquilo (C₁₋₃).

- 20 En algunos compuestos de Fórmula IA, D₁ se selecciona de un heterociclo monocíclico de 5 miembros seleccionado de



- opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo (C₁-C₄) (como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (como -NH₂), -NHMe, -NHEt, -NHPr, -NHBu, -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalkyl), halógeno (como F, Cl), amida (como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo(C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquilo (C₁-C₄) (como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquil (C₁-C₄) (como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH y/o éster (como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄) y éster pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo. En ciertos compuestos, D₁ está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio y alquilo (C₁₋₃) tal como metilo.
- 10 En ciertos compuestos de Fórmula IA, D₁ está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), donde dicho alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, Br, -OH o -NH₂.
- 15 En otros compuestos de Fórmula IA, D₁ se selecciona de un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene un oxígeno y uno o dos nitrógenos, donde el heterociclo está conectado al resto de la molécula a través de un enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, deuterio, alquilo (C₁-C₄) (como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, -OH o -NH₂.
- 20 En ciertos compuestos de Fórmula IA, D₁ es un isoxazol o pirazol opcionalmente sustituido con uno o más alquil (C₁-C₄) deuterio (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), donde dicho alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH o -NH₂.
- En algunos compuestos de Fórmula IA, D₁ es un isoxazol opcionalmente sustituido con uno o más uno o dos grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), en donde dicho alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH o -NH₂.
- En algunos compuestos de Fórmula IA, D₁ es
- 25 
- En algunos compuestos de Fórmula IA, Z₁ es -NR_a, y R_a es metilo.
- En ciertos compuestos de Fórmula IA, Z₂ es oxígeno.
- En ciertos compuestos de Fórmula IA, W₁ es CR₁.
- 30 En algunos compuestos de Fórmula IA, X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de -(NH)-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, oxígeno, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CR_xR_yNH-, -OCR_xR_y-, -CR_xR_yO-, -SCR_xR_y-, donde S puede oxidarse a sulfóxido o sulfona, o -NHC(O)-, en donde el nitrógeno está conectado al anillo B. En algunos compuestos, X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de -(NH)-, -NHCR_xR_y-, -CR_xR_yNH-.
- En ciertos compuestos de Fórmula IA, X no está presente.
- En algunos compuestos de Fórmula IA, X es oxígeno.
- 35 En algunos compuestos de Fórmula IA, X es -NH- y R₃ es hidrógeno.
- En otros compuestos de Fórmula IA, R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino y alcoxi (C₁₋₅). En algunos compuestos, R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, halógeno, -CF₃ y deuterio.
- 40 En algunos compuestos de Fórmula IA, R₁ se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH y -NH₂. En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₁ se selecciona de hidrógeno y metoxi. En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₁ se selecciona de hidrógeno, deuterio, -NH₂ y metilo. En algunos compuestos de Fórmula IA, R₁ es hidrógeno.
- En otros compuestos de Fórmula IA, R₂ se selecciona de hidrógeno, -Br y -NH₂. En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₂ es hidrógeno.
- 45 En algunos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de carbociclos de 5-6 miembros, heterociclos de 5-6 miembros, carbociclos bicíclicos y heterociclos bicíclicos. En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de heterociclos de 5-6 miembros. En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de heterociclos de 5-6 miembros que contienen 1 o 2 nitrógenos, tales como anillos de pirimidilo no sustituidos y sustituidos. En algunos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de heterociclos de 6 miembros que contienen al menos un nitrógeno, tal como anillos de piridilo sustituidos y no sustituidos.

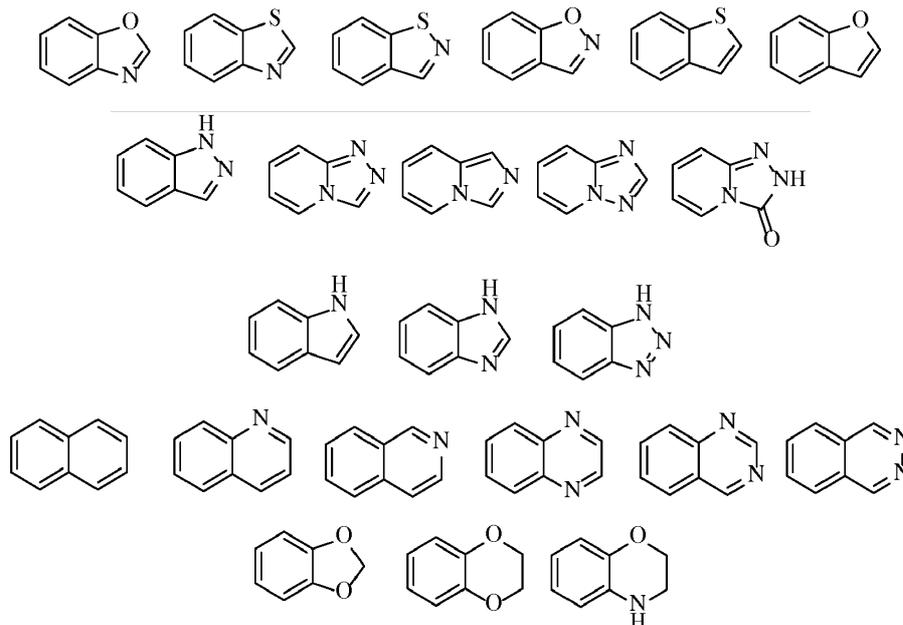
C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquilo (C₁-C₄) (tal como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquilo (C₁-C₄) (tales como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), carboxilo (tales como -COOH) y/o éster (tales como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), cada uno de los cuales ch puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

5

En algunos compuestos de Fórmula IA, R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más metilo, CF₃, -OCF₃, metoxi, etoxi, metoximetilo, Cl, CN, F, -NH₂, amida (-CONH₂, -CONHMe, -NHCOCH₃), -COOH, -COOMe, N,N-dimetilaminometilo, -SO₂Me y oxo.

En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de

10

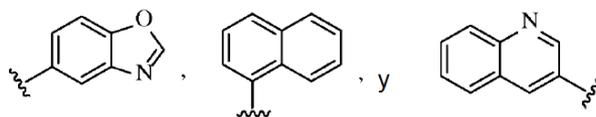


15 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), -OH, alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi) , amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH₂iPr, -NH₂Bu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tal como F, Cl), amida (tal como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquilo (C₁-C₄) (tal como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquilo (C₁-C₄) (tal como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), carboxilo (tal como -COOH), y/o éster (tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄) y éster pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

20

En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₃ se selecciona de

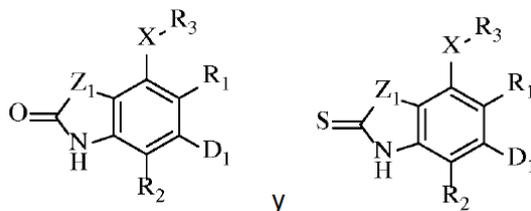
25



En algunos compuestos de Fórmula IA, -X-R₃ se selecciona de -NHarilo.

En ciertos compuestos de Fórmula IA, R₃ es piridilo.

En algunos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de

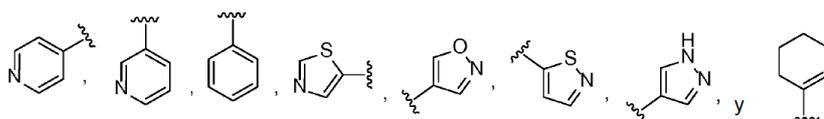


- 5 D₁ es un isoxazol o pirazol opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NHET, -NHIPr, -NHBu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tal como F, Cl), amida (tal como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquil (C₁-C₄) (tal como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquilo (C₁-C₄) (como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH, y/o éster (tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄) y éster pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de -(NH)-, -O-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, y -CR_xR_yNH;

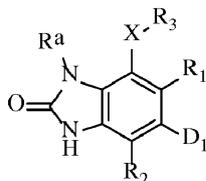
Z₁ es -NRA; y

- 15 R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, isotiazol, pirimidina, fenilo, ciclohexeno, benzo[d]oxazolilo, naftilo o quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), -OH, alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NHET, -NHIPr, -NHBu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tal como F, Cl), amida (tal como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquilo (C₁-C₄) (tal como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquilo (C₁-C₄) (tal como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), carboxilo (como -COOH) y/o éster (tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquil (C₁-C₄), -tioalquil (C₁-C₄) y éster pueden ser opcionalmente sustituidos el uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo. En algunos compuestos, cuando X es -(NH)- entonces R₃ puede ser hidrógeno. Alternativamente, R₃ se selecciona de



- 25 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NHET, -NHIPr, -NHBu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tal como F, Cl), amida (tal como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃ y CN.

- 30 En algunos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B se selecciona de



D₁ es un isoxazol o pirazol opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NHET, -NHIPr, -NHBu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (como F, Cl), amida (tal como -

5 NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr, -C(O)cicloamino, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquil (C₁-C₄) (tal como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquil (C₁-C₄) (tal como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH, y/o éster (tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄) y éster pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

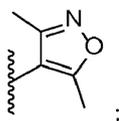
X está opcionalmente presente, y si está presente, se selecciona de - (NH) -, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, -CR_xR_yNH-, o -NH₂ y R₃ está ausente; y

10 R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, pirimidina o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre deuterio, alquilo (C₁-C₄) (como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), -OH, alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH₂iPr, -NH₂Bu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tal como F, Cl), amida (tal como -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt₂, -C(O)NiPr), -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄) (tal como acetilo, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)alquilo (C₁-C₄) (tal como -S(O)Me, -S(O)Et), -SO₂alquil (C₁-C₄) (como -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr), -tioalquil(C₁-C₄) (tal como -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), carboxilo (tal como -COOH), y/o éster (tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

En ciertos compuestos de Fórmula IA, el anillo bicíclico A-B es



D₁ es



X está ausente; y

25 R₃ es un isoxazol, pirazol o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄) (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), -OH, alcoxi (C₁-C₄) (tal como metoxi, etoxi, isopropoxi), amino (tal como -NH₂, -NHMe, -NH₂Et, -NH₂iPr, -NH₂Bu -NMe₂, NMeEt, -NEt₂, -NEtBu, -NHC(O)NHalquil), halógeno (tales como F, Cl), -CF₃.

También se proporciona un compuesto seleccionado de:

- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 30 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona ;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil) piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 35 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilisotiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoksi-5-metilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisooxazo1-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilbenzonitrilo;
- 5 4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisooxazo1-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 10 7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazo1-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona;
- 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 6-(3,5-dimetilisooxazo1-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tiona;
- 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-tiol;
- 15 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo;
- 5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(5-(hidroximetil)-3-metilsooxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzamida;
- 20 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilbenzamida;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilsooxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 25 7-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(quinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(2-clorofenil) -5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(o-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona;

7-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona,

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

10 También se describe en la presente un método para inhibir la función de la proteína BET mediante unión a bromodominios, y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

15 Debido a los potentes efectos de los inhibidores de BET *in vitro* sobre la transcripción de IL-6 e IL-17, los compuestos inhibidores de BET de fórmula I pueden usarse como agentes terapéuticos para trastornos inflamatorios en los que IL-6 y/o IL-17 han sido implicados en la enfermedad. Las siguientes enfermedades autoinmunes son susceptibles de uso terapéutico de la inhibición de BET mediante la administración de un compuesto de Fórmula I o estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo debido a un papel destacado de IL-6 y/o IL-17: Diseminación aguda Encefalomiélinitis (Ishizu, T., et al., "CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis", *J Neuroimmunol* 175(1-2): 52-8 (2006)), Agammaglobulinemia (Gonzalez-Serrano, M.E., et al., "Increased Pro-inflammatory Cytokine Production After Lipopolysaccharide Stimulation in Patients with X-linked Agammaglobulinemia", *J Clin Immunol* 32(5): 967-74 (2012)), enfermedad alérgica (McKinley, L., et al., "TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice", *J Immunol* 181(6): 4089-97 (2008)), espondilitis anquilosante (Taylan, A., et al., "Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis", *Rheumatol Int* 32(8): 2511-5 (2012)), nefritis anti-GBM/Anti-TBM (Ito, Y., et al., "Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells", *Am J Kidney Dis* 26(1): 72-9 (1995)), Síndrome antifosfolípido (Soltész, P., et al., "Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction", *Rheumatology (Oxford)* 47(11): 1628-34 (2008)), aplásico autoinmune anemia (Gu, Y., et al., "Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction", *Br J Haematol* 142(1): 109-14 (2008)), hepatitis autoinmune (Zhao, L., et al., "Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression", *PLoS One* 6(4): e18909 (2011)), Enfermedad autoinmune del oído interno (Gloddek, B., et al., "Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss", *Adv Otorhinolaryngol* 59: 75-83 (2002)), miocarditis autoinmune (Yamashita, T., et al., "IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR γ is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis", *Cardiovasc Res* 91(4): 640-8 (2011)), pancreatitis autoinmune (Ni, J., et al., "Involvement of Interleukin-17A in Pancreatic Damage in Rat Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis", *Inflamación* (2012)), retinopatía autoinmune (Hohki, S., et al., "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses", *Exp Eye Res* 91(2): 162-70 (2010)), púrpura trombocitopénica autoinmune (Ma, D., et al., "Profile of Th17 cytokines (IL-17, TGF- β , IL-6) and Th1 cytokine (IFN- γ) in patients with immune thrombocytopenic purpura", *Ann Hematol* 87(11): 899-904 (2008)), Enfermedad de Behcet (Yoshimura, T., et al., "Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis", *Rheumatology (Oxford)* 48(4): 347-54 (2009)), Penfigoide bulloso (D'Auria, L., P. et al., "Cytokines and bullous pemphigoid", *Eur Cytokine Netw* 10(2): 123-34 (1999)), enfermedad de Castleman (El-Osta, HE y R. Kurzrock, "Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics", *Oncologist* 16(4): 497-511 (2011)), enfermedad celíaca (Lahdenpera, A.I., et al., "Up-regulation of small intestinal interleukin-17 immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1 diabetes", *ClinExp Immunol* 167(2): 226-34 (2012)), síndrome de Churg-Strauss (Fujioka, A., et al., "The analysis of mRNA expression of cytokines from skin lesions in Churg-Strauss syndrome", *J Dermatol* 25(3): 171-7 (1998)), enfermedad de Crohn (Holttä, V., et al., "IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease", *Inflamm Bowel Dis* 14(9): 1175-84 (2008)), síndrome de Cogan (Shibuya, M., et al., "Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis", *Mod Rheumatol* (2012)), Síndrome del ojo seco (De Paiva, C.S., et al., "IL-17 disrupts corneal barrier following

desiccating stress", *Mucosal Immunol* 2(3): 243-53 (2009)), crioglobulinemia mixta esencial (Antonelli, A., et al., "Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia", *Arthritis Geum* 60(12): 3841-7 (2009)), dermatomiositis (Chevrel, G., et al., "Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis", *J Neuroimmunol* 137(1-2): 125-33 (2003)), la enfermedad de Devic (Linhares), U.C., et al., "The Ex Vivo Production of IL-6 and IL-21 by Cud4(+) T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients", *J Clin Immunol* (2012)), encefalitis (Kyburz, D. and M. Corr, "Th17 cells generated in the absence of TGF-beta induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer", *Expert Rev Clin Immunol* 7(3): 283-5 (2011)), esofagitis eosinofílica (Dias, P.M. and G. Banerjee, "The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation", *J Autoimmun* (2012)), fascitis eosinofílica (Dias, P.M. and G. Banerjee, "The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation", *J Autoimmun* (2012)), Erythema nodosum (Kahawita, I.P. and D.N. Lockwood, "Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum", *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(4): 329-37 (2008)), arteritis de células gigantes (Deng, J., et al., "Th17 and The T-cell responses in giant cell arteritis", *Circulación* 121(7): 906-15 (2010)), Glomerulonefritis (Ooi, J.D., et al., "Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis", *Nefrologia (Carlton)* 15(5): 513-21 (2010)), síndrome de Goodpasture (Ito, Y., et al., "Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells", *Am J Kidney Dis* 26(1): 72-9 (1995)), granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) (Nakahama, H., et al., "Distinct responses of interleukin-6 and other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener's granulomatosis", *Intern Med* 32(2): 189-92 (1993)), enfermedad de Graves (Kim, S.E., et al "Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(10): 1521-6 (2012)), síndrome de Guillain-Barre (Lu, M.O. and J. Zhu, "The role of cytokines in Guillain-Barre syndrome", *J Neurol* 258(4): 533-48 (2011)), tiroiditis de Hashimoto (Figuerola-Vega, N., et al., "Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis", *J Clin Endocrinol Metab* 95(2): 953-62 (2009)), anemia hemolítica (Xu, L., et al., "Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia", *Exp Hematol* (2012)), púrpura de Henoch-Schonlein (Jean, H.Y., et al, "Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura", *Pediatr Allergy Immunol* 22(8) : 862-8 (2011)), nefropatía por IgA (Lin, F.J., et al., "Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy", *Scand Clin Lab Invest* 72(3): 221-9 (2012)), Miositis por cuerpos de inclusión (Baron, P., et al., "Production of IL-6 by human myoblasts stimulated with Abeta: relevance in the pathogenesis of IBM", *Neurología* 57(9): 1561-5 (2001)), diabetes Tipo I (Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012)), cistitis intersticial (Lamale, L.M., et al., "Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis", *Urologia* 68(4): 702-6 (2006)), la enfermedad de Kawasaki (Jia, S., et al., "The T helper type 17/regulator T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease", *Clin Exp Immunol* 162(1): 131-7 (2010)), vasculitis leucocitoclástica (Min, C.K., et al., "Cutaneous leucoclastic vasculitis, (LV) following bortezomib therapy in a myeloma patient; association with pro-inflammatory cytokines", *Eur J Haematol* 76(3): 265-8 (2006)), liquen plano (Rhodus, N.L., et al., "Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone", *Oral Dis* 12(2): 112-6 (2006)), Lupus (SLE) (Mok, M.Y., et al., "The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol* 37(10): 2046-52 (2010)), poliangeítis microscópica (Muller Kobold, A.C., et al., "In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis", *Clin Exp Rheumatol* 17(4): 433-40 (1999)), esclerosis múltiple (Jadidi-Niaragh, F. and Mirshafiey A., "Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis", *Scand J Immunol* 74(1): 1-13 (2011)), Miastenia gravis (Aricha, R., et al., "Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis", *J Autoimmun* 36(2): 135-41 (2011)), miositis (Chevrel, G., et al., "Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis", *J Neuroimmunol* 137(1-2): 125-33 (2003)), neuritis óptica (Icoz, S., et al., "Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients", *Int J Neurosci* 120(1): 71-5 (2010)), pénfigo (López-Robles, E., et al., "TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus", *Int J Dermatol* 40(3): 185-8 (2001)), síndrome de POEMS (Kallen, K.J., et al., "New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options?" *Expert Opin Investig Drugs* 8(9): 1327-49 (1999)), Poliarteritis nodosa (Kawakami, T., et al., "Serum levels of interleukin-6 in patients with cutaneous polyarteritis nodosa", *Acta Derm Venereol* 92(3): 322-3 (2012)), cirrosis biliar primaria (Harada, K., et al., "Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis", *Clin Exp Immunol* 157(2): 261-70 (2009)), Psoriasis (Fujishima, S., et al., "Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis", *Arch Dermatol Res* 302(7): 499-505 (2010)), artritis psoriásica (Raychaudhuri, S.P., et al., "IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis", *Mol Cell Biochem* 359(1-2): 419-29 (2012)), Pioderma gangrenoso (Kawakami, T., et al., "Reduction of interleukin-6, interleukin-8, and anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis", *Am J Gastroenterol* 104(9): 2363-4 (2009)), policondritis recidivante (Kawai, M., et al., "Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis", *Reumatología (Oxford)* 48(3): 318-9 (2009)), artritis reumatoide (Ash, Z. and P. Emery, "The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis", *Expert Opin Biol Ther*, 12(9): 1277-89 (2012)), Sarcoidosis (Belli, F., et al., "Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases", *Int J Immunopathol Pharmacol* 13(2): 61-67 (2000)), Escleroderma (Radstake, T.R., et al., "The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes", *PLoS One*, 4(6): e5903 (2009)), síndrome de Sjogren (Katsifis, G.E., et al., "Systemic and local

interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis", *Am J Pathol* 175(3): 1167-77 (2009)), La arteritis de Takayasu (Sun, Y., et al., "MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis", *Int J Cardiol* 156(2): 236-8 (2012)), mielitis transversal, (Graber, J.J., et al., "Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis", *J Neuroimmunol* 196(1-2): 124-32 (2008)), colitis ulcerativa (Mudter, J. and M.F. Neurath, "IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance", *Inflamm Bowel Dis* 13(8): 1016-23 (2007)), Uveítis (Haruta, H., et al., "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis", *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(6): 3264-71 (2011)), and Vitiligo (Bassiouny, D.A. and O. Shaker, "Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo", *Clin Exp Dermatol* 36(3): 292-7 115 (2011)). De este modo, los descritos en el presente documento son compuestos de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de esos compuestos; y métodos para usar esos compuestos o composiciones para tratar estas enfermedades.

Las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (no autoinmunes) caracterizadas por una expresión aumentada de citoquinas proinflamatorias, que incluyen IL-6, MCP-1 e IL-17, también serían susceptibles de inhibición BET terapéutica. Estos incluyen, pero no se limitan a, sinusitis (Bradley, D.T. and S.E. Kountakis, "Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis", *Laryngoscopia* 115(4): 684-6 (2005)), neumonitis (Besnard, A.G., et al., "Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation", *J Mol Cell Biol* 4(1): 3-10 (2012)), osteomielitis (Yoshii, T., et al., "Local levels of interleukin-1beta, -4, -6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus", *citoquina* 19(2): 59-65 2002), gastritis (Bayraktaroglu, T., et al., "Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori-associated gastritis", *Mediators Inflamm* 13(1): 25-8 (2004)), enteritis (Mitsuyama, K., et al., "STAT3 activation via interleukin 6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice", *Gut* 55(9): 1263-9. (2006)), gingivitis (Johnson, R.B., et al., "Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease", *J Periodontol* 75(1): 37-43 (2004)), apendicitis (Latifi, S.Q., et al., "Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay", *J Pediatr Surg* 39(10): 1548-52 (2004)), síndrome del intestino irritable (Ortiz-Lucas, M., et al., "Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines", *Rev Esp Enferm Dig* 102(12): 711-7 (2010)), rechazo de injertos de tejidos (Kappel, L.W., et al., "IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease", *Blood* 113(4): 945-52 (2009)), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Traves, S.L. and L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases", *Curr Mol Med* 8(5): 416-26 (2008)), shock séptico (síndrome de choque tóxico, SIRS, sepsis bacteriana, etc.) (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327): 1119-23 (2010)), osteoartritis (Chen, L., et al., "IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis", *osteoarthritis cartilago* 19(6): 711-8 (2011)), gota aguda (Urano, W., et al., "The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis", *J Rheumatol* 29(9): 1950-3 (2002)), lesión pulmonar aguda (Traves, S.L. and L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases", *Curr Mol Med* 8(5): 416-26 (2008)), insuficiencia renal aguda (Simmons, E.M., et al., "Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure", *Kidney Int* 65(4): 1357-65 (2004)), quemaduras (Paquet, P. and G.E. Pierard, "Interleukin-6 and the skin", *Int Arch Allergy Immunol* 109(4): 308-17 (1996)), reacción de Herxheimer (Kaplanski, G., et al., "Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis: elevated TNFalpha and IL-6 serum levels", *J Infect* 37(1): 83-4 (1998)), and SIRS asociado con infecciones virales (Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012)). De este modo, los descritos en el presente documento son compuestos de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de esos compuestos; y métodos para usar esos compuestos o composiciones para tratar estas enfermedades.

Los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden usar para tratar artritis reumatoide (AR) y esclerosis múltiple (EM). Existen sólidos datos originales para la utilidad de los inhibidores de BET en modelos preclínicos de AR y EM. R. Jahagirdar, S.M. et al., "An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis", Congreso Mundial de la Inflamación, París, Francia (2011). Tanto AR como EM se caracterizan por una desregulación de las vías inflamatorias de IL-6 e IL-17 (Kimura, A. AND T. Kishimoto, "IL-6: regulator of Treg/Th17 balance", *Eur J Immunol* 40(7): 1830-5 (2010)) y, por lo tanto, sería especialmente sensible a la inhibición de BET. Alternativamente, los compuestos inhibidores de BET de Fórmula I pueden usarse para tratar la sepsis y las afecciones asociadas. Se ha demostrado que la inhibición de BET inhibe el desarrollo de sepsis, en parte, inhibiendo la expresión de IL-6, en modelos preclínicos en ambos publicados (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327): 1119-23 (2010)) y datos de propiedad.

Se pueden usar compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos para tratar el cáncer. Los cánceres que tienen una sobreexpresión, translocación, amplificación o reordenación c-myc u otras oncoproteínas de la familia myc (MYCN, L-myc) son particularmente sensibles a la inhibición de BET. Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6): 904-17 (2010); Mertz,

J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40): 16669-74 (2011). Estos cánceres incluyen, entre otros, leucemia linfocítica B aguda, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes, mieloma múltiple, leucemia plasmática primaria, cáncer de pulmón carcinoide atípico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, gástrico cáncer, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma neuroendocrino de células grandes, meduloblastoma, melanoma, nodular, melanoma, diseminación superficial, neuroblastoma, carcinoma escamoso esofágico, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células claras renal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma y células pequeñas carcinoma de pulmón. Vita, M. and M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4): 318-30 (2006).

Los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden usar para tratar cánceres que resultan de una regulación aberrante (sobreexpresión, translocación, etc.) de proteínas BET. Estos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de línea media NUT (translocación Brd3 o Brd4 al gen nutlin 1) (French, C.A., "NUT midline carcinoma", *Cancer Genet Cytogenet* 203(1): 16-20 (2010)), linfoma de células B (sobreexpresión de Brd2) (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia", *Blood* 103(4): 1475-84 (2004)), cáncer de pulmón de célulaa no pequeñas (sobreexpresión de BrdT) (Grunwald, C., et al., "Expression of multiple epigenetically regulated cancer/germline genes in nonsmall cell lung cancer," *Int J Cancer* 118(10): 2522-8 (2006)), cáncer de esófago y carcinoma escamoso de cabeza y cuello (sobreexpresión de BrdT) (Scanlan, M.J., et al., "Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9", *Cancer Lett* 150(2): 55-64 (2000)), y cáncer de colon (Brd4) (Rodriguez, R.M., et al., "Aberrant epigenetic regulation of bromodomain BRD4 in human colon cancer", *J Mol Med (Berl)* 90(5): 587-95 (2012)).

Debido a que los inhibidores BET disminuyen el reclutamiento de pTEFb dependiente de Brd a genes implicados en la proliferación celular, se pueden usar compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos para tratar cánceres que dependen de las proteínas pTEFb (Cdk9/ciclina T) y BET para regular los oncogenes. Estos cánceres incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple (Tong, W.G., et al., "Phase I and pharmacologic study of SNS-032, a potent and selective Cdk2, 7, and 9 inhibitor, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma", *J Clin Oncol* 28 (18): 3015-22 (2010)), linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes con fenotipo del centro germinal, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfomas foliculares y activado, linfoma anaplásico de células grandes (Bellan, C., et al., "CDK9/CYCLIN T1 expression during normal lymphoid differentiation and malignant transformation", *J. Pathol* 203(4): 946-52 (2004)), neuroblastoma y tumor neuroectodérmico primario (De Falco, G., et al., "Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors", *Cancer Biol Ther* 4(3): 277-81 (2005)), rabdomiosarcoma (Simone, C. and A. Giordano, "Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors", *Cell Death Differ* 14(1): 192-5 (2007)), cáncer de próstata (Lee, D.K., et al., "Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation", *J Biol Chem* 276(13): 9978-84 (2001)), y cáncer de mama (Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012)).

Los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden usar para tratar cánceres en los que los genes sensibles a BET, tales como CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB y hTERT están regulados al alza. Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370): 529-33 (2011); Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6): 904-17 (2010). Estos cánceres incluyen, entre otros, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma adenoides quístico, leucemia prolinfocítica de células T, glioma maligno, cáncer de vejiga, meduloblastoma, cáncer de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, adenocarcinoma de Barret hepatoma, cáncer de próstata, leucemia pro-mielocítica, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma renal. Ruden, M. and N. Puri, "Novel anticancer therapeutics targeting telomerase", *Cancer Treat Rev* (2012); Kelly, P.N. and A. Strasser, "The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy", *Cell Death Differ* 18(9): 1414-24 (2011); Uchida, T., et al., "Antitumor effect of bcl-2 antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human renal-cell carcinoma cells in vitro and in mice", *Mol Urol* 5(2): 71-8 (2001).

Los datos publicados y originales han mostrado efectos directos de la inhibición de BET sobre la proliferación celular en varios cánceres. Los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden usar para tratar cánceres para los que existen publicados y, para algunos, patentados, in vivo y/o datos in vitro que muestran un efecto directo de la inhibición de BET sobre la proliferación celular. Estos

cánceres incluyen NMC (NUT-carcinoma de línea media), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica B aguda (LLA-B), linfoma de Burkitt, linfoma de células B, melanoma, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, leucemia promielocítica (LPM) y linfoma no Hodgkin. Filippakopoulos, P., et al., "Selective inhibition of BET bromodomains", *Nature* 468(7327): 1067-73 (2010); Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370): 529-33 (2011); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370): 524-8 (2011); Miguel F. Segura, et al., "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma", *Cancer Research*. 72(8): Suplemento 1 (2012). Los compuestos de la invención tienen un efecto de inhibición BET demostrado sobre la proliferación celular in vitro para los siguientes cánceres: neuroblastoma, meduloblastoma, carcinoma de pulmón (NSCLC, SCLC) y carcinoma de colon.

Debido a la potencial sinergia o efectos aditivos entre los inhibidores de BET y otras terapias contra el cáncer, los compuestos inhibidores de BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden combinar con otras terapias, agentes quimioterapéuticos o agentes antiproliferativos para tratar el cáncer humano y otros trastornos proliferativos. La lista de agentes terapéuticos que se pueden combinar con inhibidores BET en el tratamiento del cáncer incluye, pero no se limita a, ABT-737, Azacitidina (Vidaza), AZD1152 (Barasertib), AZD2281 (Olaparib), AZD6244 (Selumetinib), BEZ235, Bleomicina Sulfato, Bortezomib (Velcade), Busulfan (Myleran), Camptotecina, Cisplatino, Ciclofosfamida (Clafen), CYT387, Citarabina (Ara-C), Dacarbazina, DAPT (GSI-IX), Decitabina, Dexametasona, Doxorubicina (Adriamicina), Etopósido, Everolimus (RAD001), Flavopiridol (Alvocidib), Ganetespib (STA-9090), Gefitinib (Iressa), Idarubicina, Ifosfamida (Mitoxana), IFNa2a (Roferon A), Melfalan (Alkeran), Metazolastona (temozolomida), Metformina, Mitoxantrona (Novantrone), Paclitaxel, Fenformina, PKC412 (Midostaurin), PLX4032 (Vemurafenib), Pomalidomida (CC-4047), Prednisona (Deltasona), Rapamicina, Revlimid (Lenalidomida), Ruxolitinib (INCB018424), Sorafenib (Nexavar), SU11248 (Sunitinib), SU11274, Vinblastina, Vincristina (Oncovin), Vinorelbina (Navelbine), Vorinostat (SAHA) y WP1130 (Degrasyn).

Los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos pueden usarse para tratar trastornos proliferativos y fibróticos benignos, incluyendo tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, cerebro y tumores espinales, tumores de los párpados y orbitales, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores pituitarios, prolactinoma, pseudotumor cerebral, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias del páncreas, hemangiomas, nódulos de las cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad crónica pilonidal, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno, síndrome de poliposis juvenil, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca. Tang, X et al., "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis", *Am. J. Pathology* in press (2013).

Debido a su capacidad de regular positivamente la transcripción de ApoA-1 y la expresión de proteínas (Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8): 2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11): 3827-38 (2011)), los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos pueden usarse para tratar enfermedades cardiovasculares que generalmente están asociadas con la inclusión de dislipidemia, aterosclerosis, hipercolesterolemia y síndrome metabólico. (Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55): 489-99 (2010)). Alternativamente, los compuestos inhibidores BET de Fórmula I pueden usarse para tratar enfermedades no cardiovasculares caracterizadas por déficits en ApoA-1, que incluyen la enfermedad de Alzheimer. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4): 555-573 (2010).

Se pueden usar compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de estos compuestos en pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo II. Belkina, A.C. and G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7): 465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55): 489-99 (2010); Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425 (1): 71-83 (2010); Denis, G.V., et al., "An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis", *FEBS Lett* 584(15): 3260-8 (2010). Los efectos antiinflamatorios de la inhibición BET tendrían un valor adicional en la disminución de la inflamación asociada con la diabetes y la enfermedad metabólica. Alexandraki, K., et al., "Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines", *Ann N Y Acad Sci* 1084: 89-117 (2006).

Debido a su capacidad para regular negativamente los promotores virales, los compuestos inhibidores BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos se pueden usar como terapéuticos para cánceres que están asociados con virus que incluyen virus de Epstein-Barr (VEB), virus de hepatitis (VHB, VHC), virus asociados al sarcoma de Kaposi (KSHV), virus del papiloma humano (VPH), poliomavirus de células de Merkel y citomegalovirus humano (CMV). Gagnon, D., et al., "Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4", *J Virol* 83(9): 4127-39 (2009); Usted, J., et al., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes", *J Virol* 80(18): 8909-19 (2006); Palermo, R.D., et al., "RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus", *PLoS Pathog* 7(10): e1002334 (2011); Poreba, E., et al., "Epigenetic mechanisms in virus-induced tumorigenesis", *Clin Epigenetics* 2(2): 233-47. 2011. Alternativamente, debido a su capacidad para reactivar el VIH-1 en modelos de infección latente de células T y de infección latente de monocitos, los inhibidores de BET podrían usarse en combinación con terapias antirretrovirales para tratar el VIH. Zhu, J., et al., "Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4", *Cell Rep* (2012); Banerjee, C., et al., "BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1", *J Leukoc Biol* (2012); Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012); Li, Z., et al., "The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation", *Nucleic Acids Res* (2012).

Debido al papel de los procesos epigenéticos y las proteínas que contienen bromodominio en trastornos neurológicos, los compuestos inhibidores de BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos pueden usarse para tratar enfermedades incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar, esquizofrenia, síndrome de Rubinstein-Taybi y epilepsia. Prinjha, R.K., J. Witherington and K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3): 146-53 (2012); Muller, S., et al., "Bromodomains as therapeutic targets", *Expert Rev Mol Med* 13:e29 (2011).

Debido al efecto del agotamiento o inhibición de BRDT sobre el desarrollo de espermatidas, los compuestos inhibidores de BET de Fórmula I, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos, o composiciones que comprenden uno o más de esos compuestos pueden usarse como reversibles, agentes anticonceptivos masculinos. Matzuk, M.M., et al., "Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception", *Cell* 150(4): pág. 673-684 (2012); Berkovits, B.D., et al., "The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatids", *Nucleic Acids Res* 40(15): 7162-75 (2012).

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, tautómero, estereoisómero, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma de administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se trate y de la naturaleza del compuesto particular que se esté utilizando.

Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar en unidades discretas, tales como cápsulas, sacos, pastillas o tabletas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente divulgación en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Como se indica, tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método de farmacia adecuado que incluya la etapa de poner en asociación al menos un compuesto de la presente divulgación como el compuesto activo y un vehículo o excipiente (que puede constituir uno o más ingredientes accesorios). El portador debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con al menos un compuesto descrito en el presente documento como el compuesto activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, que puede contener de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 95% en peso del al menos un compuesto activo. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes, incluidos otros compuestos. Las formulaciones de la presente divulgación se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas administradas farmacológicamente pueden, por ejemplo, prepararse, por ejemplo, disolviendo o dispersando, al menos un compuesto activo de la

presente divulgación como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión. En general, las formulaciones adecuadas se pueden preparar mezclando uniforme e íntimamente el al menos un compuesto activo de la presente divulgación con un vehículo sólido líquido o finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, se puede preparar una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos de al menos un compuesto de la presente divulgación, que se puede combinar opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, al menos un compuesto de la presente divulgación en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que se pueden mezclar opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente de inserción y/o agente(s) de superficie/agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de al menos un compuesto de la presente divulgación se humedece con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden al menos un compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de al menos un compuesto de Fórmula I o tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de los mismos, que son aproximadamente isotónicos con la sangre del receptor deseado. Estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también se puede realizar por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Dichas preparaciones se pueden preparar convenientemente mezclando al menos un compuesto descrito en este documento con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la presente divulgación pueden contener de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% p/p del compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitarias. Estos se pueden preparar mezclando al menos un compuesto como se describe en este documento con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego conformando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica en la piel pueden tomar la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos y excipientes que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo (es decir, al menos un compuesto de Fórmula I o tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo) está generalmente presente a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% p/p de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2%.

La cantidad de compuesto activo administrado puede depender del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. Por ejemplo, un programa de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado a una dosis percibida de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 1000 mg. Alternativamente, se puede emplear la administración intermitente, tal como una base mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración de los ingredientes activos simultáneamente, en teoría produciendo un efecto sinérgico. De acuerdo con los regímenes de dosificación estándar, los médicos determinarán fácilmente las dosis óptimas y podrán modificar fácilmente la administración para lograr tales dosis.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrita en este documento puede medirse por la efectividad terapéutica del compuesto. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se usa. La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito puede ser suficiente para establecer una concentración máxima en plasma. Las dosis preliminares, como, por ejemplo, las determinadas de acuerdo con ensayos en animales, y la escala de dosificaciones para administración humana se realizan de acuerdo con las prácticas aceptadas en la técnica.

La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD₅₀/ED₅₀. Son preferibles las composiciones que muestran grandes índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares o estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosificación para uso en humanos. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas obtenidas en un modelo animal pueden convertirse para su uso en otro animal, incluyendo humanos, usando factores de conversión

conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4): 219-244 (1966) y la siguiente tabla para factores de dosificación por área superficial equivalente).

Factores de dosificación por área superficial equivalente:

Para: De:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3.5 kg)	Perro (8 kg)	Humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Humano	12	7	3	2	1

5 La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones
 10 circulantes que incluyen ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo
 dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Generalmente, una
 cantidad terapéuticamente efectiva puede variar con la edad, el estado y el sexo del sujeto, así como con la
 gravedad de la afección médica en el sujeto. La dosificación puede ser determinada por un médico y ajustada,
 según sea necesario, para adaptarse a los efectos observados del tratamiento.

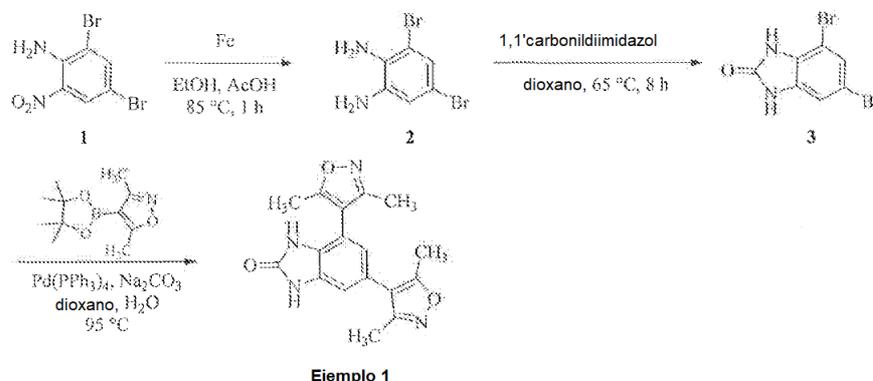
Un compuesto de Fórmula I o un tautómero, estereoisómero, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,
 se puede administrar en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede proporcionar
 valor aditivo o sinérgico con relación a la administración de un compuesto de la presente divulgación solo. El agente
 15 terapéutico puede ser, por ejemplo, una estatina; un agonista de PPAR, por ejemplo, una tiazolidindiona o fibrato; un
 agonista de niacina, un RVX, FXR o LXR; un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares; un inhibidor de la
 absorción del colesterol; un inhibidor de la síntesis de colesterol; una proteína de transferencia de éster de
 20 colesterol (CETP), una resina de intercambio iónico; un antioxidante; un inhibidor de AcilCoA colesterol
 aciltransferasa (inhibidor de ACAT); una tirostopina; un medicamento a base de sulfonilurea; una biguanida; un
 inhibidor de alfa-glucosidasa; un regulador de la apolipoproteína E; un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una
 proteína microsomal de transferencia de triglicéridos; un medicamento que reduce el LDL; un medicamento para
 elevar HDL; un potenciador de HDL; un regulador de los genes de apolipoproteína A-IV y/o apolipoproteína; o
 cualquier droga cardiovascular.

Un compuesto de Fórmula I o un tautómero, estereoisómero, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,
 se puede administrar en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios
 25 pueden incluir inmunosupresores, inhibidores de TNF, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos
 (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) y similares. Ejemplos de agentes
 antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, prednisona; metilprednisolona (Medrol[®]), triamcinolona, metotrexato
 (Rheumatrex[®], Trexall[®]), hidroxycloquina (Plaquenil[®]), sulfasalzina (Azulfidine[®]), leflunomida (Arava[®]), etanercept
 (Enbrel[®]), infliximab (Remicade[®]), adalimumab (Humira[®]), rituximab (Rituxan[®]), abatacept (Orencia[®]), interleucina-1,
 30 anakinra (Kineret[™]), ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, aspirina, acetaminofeno, indometacina,
 sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, ketorolaco, etodolaco, ácido mefenámico, ácido
 meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenaco, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona,
 tenidap, etanercept, tolmetina, fenilbutazona, oxifenbutazona, diflunisal, salsalato, olsalazina o sulfasalazina.

Ejemplos

35 Métodos generales. A menos que se indique lo contrario, se usaron reactivos y solventes tal como se recibieron de
 proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se obtuvieron en un
 espectrómetro Bruker AVANCE 300 a 300 MHz o en un espectrómetro Bruker AVANCE 500 a 500 MHz. Los
 espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, valores J, se informan en hertzios (Hz). Se usó
 40 tetrametilsilano como estándar interno para la resonancia magnética nuclear ¹H. Los análisis de los espectros de
 masas se realizaron en el espectrómetro de masas Waters Aquity UPLC en modo ESI o APCI cuando correspondía,
 el espectrómetro de masas Agilent 6130A en modo ESI, APCI o MultiMode cuando correspondía o el espectrómetro
 Applied Biosystems API-150EX en modo ESI o APCI cuando correspondía. La cromatografía en gel de sílice se
 realizó en general en un sistema Teledyne IscoCombiFlash[®] Rf 200 o un sistema Teledyne Isco CombiFlash[®]
 Companion.

Preparación de 4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 1).



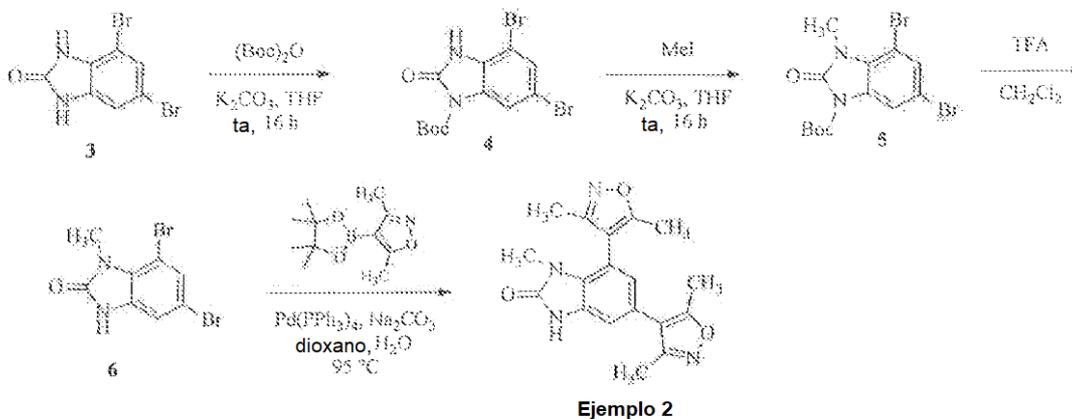
5 Etapa 1: A una solución de 1 (5.0 g, 16.9 mmol) en etanol (35 mL) se añadió hierro (4.7 g, 84.5 mmol) y ácido acético (15 mL). La reacción se calentó a 85°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol (150 mL) y se neutralizó con carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-20%/hexanos) dio 2 (3.15 g, 70%) como un sólido marrón: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.77 (s, 2H).

10 Etapa 2: A una solución de 2 (3.15 g, 11.8 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (2.3 g, 14.2 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-10%/acetato de etilo) y la trituración adicional con metanol proporcionaron 3 (2.9 g, 83%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H).

15 Etapa 3: A una suspensión de 3 (200 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (535 mg, 2.40 mmol), carbonato de sodio (290 mg, 2.74 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (158 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 95°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (30 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 0-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto de ejemplo 1 (70 mg, 32%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI *m/z* 325 [M+H]⁺.

20

Preparación de 5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 2).



25 Etapa 1: A una solución de 3 (400 mg, 1.37 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (299 mg, 1.37 mmol) y carbonato de potasio (189 mg, 1.37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 4 (550 mg, >100%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H).

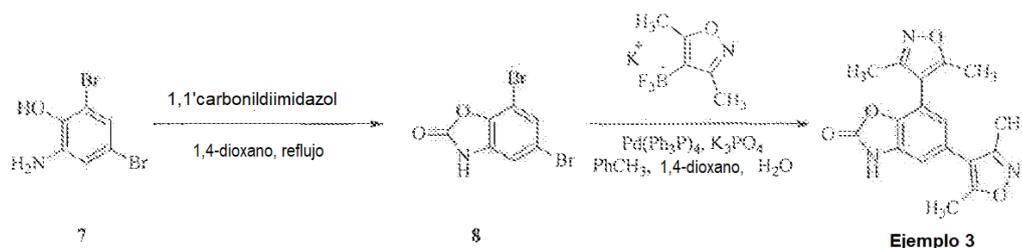
Etapa 2: A una solución de 4 (550 mg, 1.40 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió yoduro de metilo (0.12 mL, 1.96 mmol) y carbonato de potasio (232 mg, 1.68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 5 (550 mg, 96%) como un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

Etapa 3: A una solución de 5 (550 mg, 1.40 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3.40 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó a continuación con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 6 (440 mg, >100%) como un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.37 (s ancho, 1H), 7.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H).

Etapa 4: a una solución de 6 (430 mg, 1.41 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) y agua (3 mL) se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1.1 g, 4.92 mmol), carbonato de sodio (598 mg, 5.64 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (163 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 95°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó el compuesto de ejemplo 2 (220 mg, 46%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

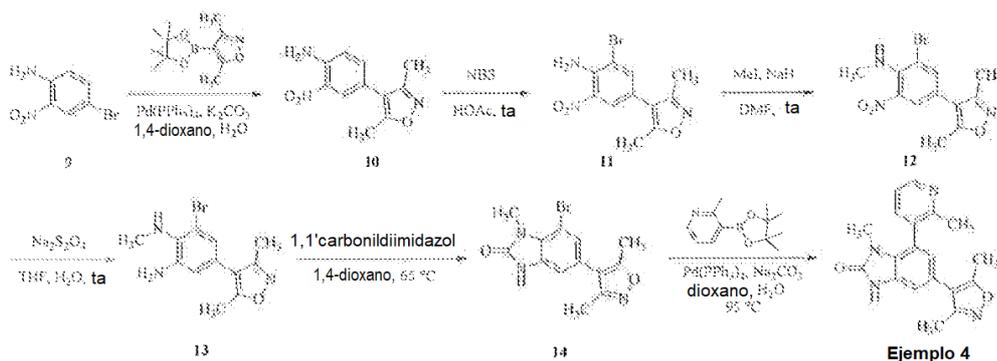
Preparación de 5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 3).



Etapa 1: Una solución de 7 (1.73 g, 6.48 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (2.63 g, 16.23 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcló con gel de sílice (10 g) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-50% acetato de etilo/heptano) para proporcionar 8 (1.62 g, 85%) como un sólido marrón claro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.16 (br s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); MM m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 8 (322 mg, 1.10 mmol), (3,5-dimetilisoxazol-4-il)trifluoroborato de potasio (782 mg, 3.85 mmol), fosfato de potasio (1.05 g, 4.95 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (153 mg, 0.13 mmol) en tolueno (15 mL)/agua (0.5 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 90°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron (3,5-dimetilisoxazol-4-il)trifluoroborato de potasio (220 mg, 1.08 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043 mmol), 1,4-dioxano (3 mL)/agua (2 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante dos minutos, y luego se calentó durante 16 h a 90°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-50% acetato de etilo/heptano) seguido de trituración con cloruro de metileno/hexanos para dar el Compuesto de ejemplo 3 (45 mg, 13%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.90 (br s, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MM m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento general A: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo Compuesto 4).



Etapa 1: A una solución de 9 (1.00 g, 4.61 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (4 mL) se le añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1.23 g, 5.53 mmol), carbonato de potasio (1.27 g, 9.22 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (266 mg, 0.231 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para dar 10 (950 mg, 88%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: A una solución de 10 (940 mg, 4.03 mmol) en ácido acético (15 mL) a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (753 mg, 4.23 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se alcalinizó con ácido acético al 10%. NaHCO_3 . La mezcla se diluyó con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 11 (1.10 g, 87%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.69 (br.s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

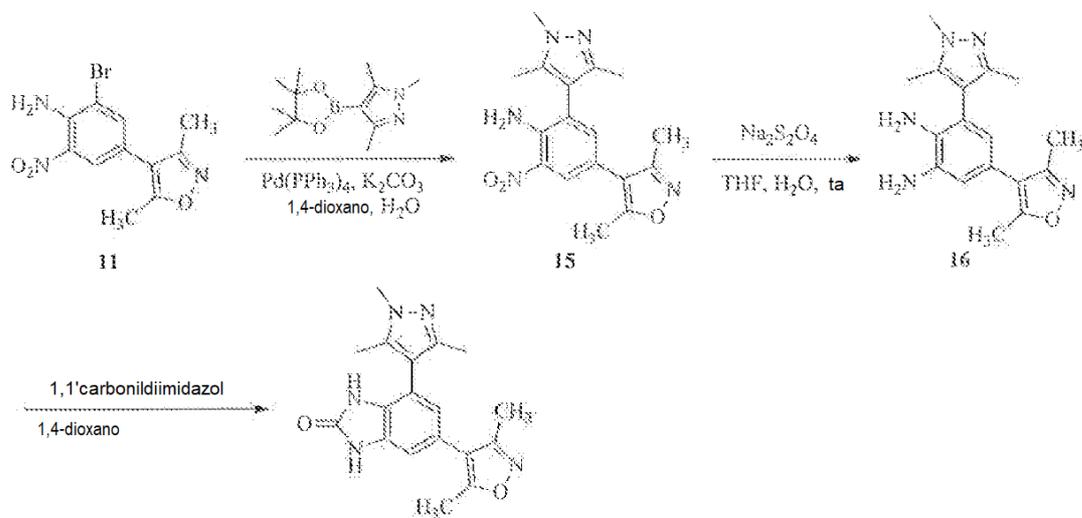
Etapa 3: A una solución de 11 (1.00 g, 3.21 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 141 mg, 3.53 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió yodometano (410 mg, 2.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), la mezcla se agitó durante 30 minutos, se concentró y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-25%/hexanos) para dar 12 (370 mg, 35%) como un sólido naranja: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.25 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Etapa 4: A una solución de 12 (2.43 g, 7.45 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió ditionito de sodio (7.78 g, 44.7 mmol) en agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. Al residuo se añadió HCl 2N (30 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 minuto y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se ajustó a pH 8 con NaHCO_3 saturado (10% en agua) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar 13 (1.92 g, 87%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.08 (br.s, 2H), 3.29 (br.s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: A una mezcla de 13 (1.92 g, 6.49 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2.10 g, 12.9 mmol) y DMAP (10 mg). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 14 (2.03 g, 97%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: A una solución de 14 (100 mg, 0.31 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL) se añadió 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (88 mg, 0.40 mmol), carbonato de sodio (66 mg, 0.62 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.016 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 95°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-5%/cloruro de metileno) dio el compuesto de ejemplo 4 (55 mg, 53%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo Compuesto 22).



Ejemplo 22

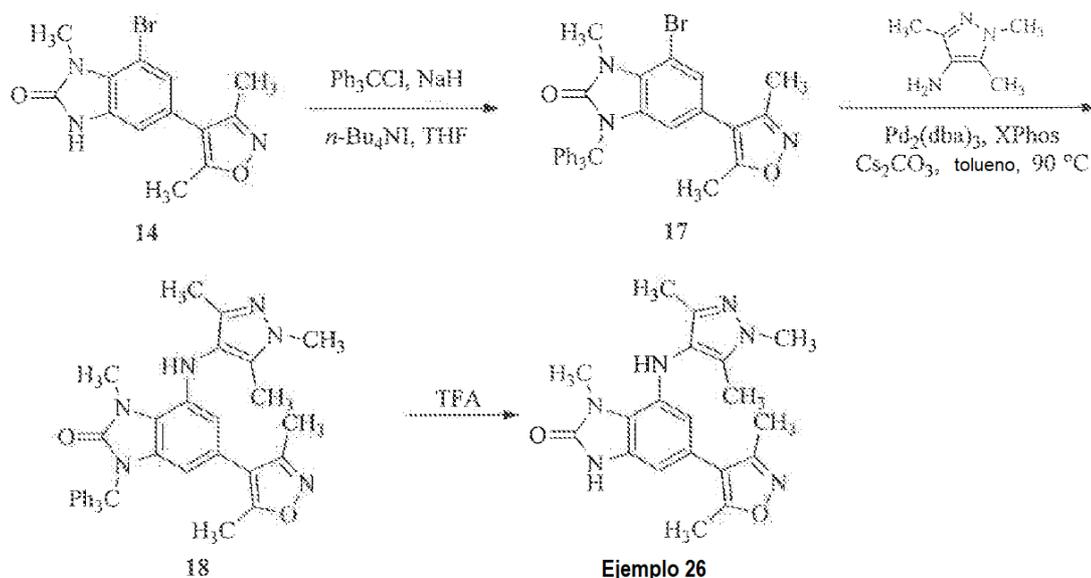
Etapa 1: A una mezcla de 11 (500 mg, 1.6 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (454 mg, 1.92 mmol), carbonato de potasio (443 mg, 3.20 mmol), agua (2 mL) y 1,4-dioxano (9 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (93 mg, 0.08 mmol). La suspensión se calentó a 90°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron metanol (20 mL) y gel de sílice (10 g). La mezcla se concentró a sequedad y el polvo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 0-90%/hexanos) produciendo 15 como un sólido amarillo (291 mg, 53%): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.26 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de 15 (290 mg, 0.85 mmol) en THF (20 mL) se añadió una solución de ditionito sódico (887 mg, 5.10 mmol) en agua (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se concentró a sequedad y se añadió metanol (30 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y una solución de 2N aq. se añadió HCl (20 mL). La solución se llevó a reflujo durante 5 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron gel de sílice (10 g) y metanol (20 mL). El metanol se eliminó y la mezcla de sílice adsorbida se sometió a cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% CMA (CMA: 80% CH₂Cl₂, 18% metanol, 2% NH₄OH) en CH₂Cl₂) proporcionando 16 como un sólido marrón claro (201 mg, 76%): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.0 Hz,

Etapa 3: A una solución de 16 (200 mg, 0.64 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (125 mg, 0.77 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 17 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadir gel de sílice (10 g) y concentrar la mezcla a sequedad, el material se sometió a cromatografía instantánea (gel de sílice, metanol al 0-10% en CH₂Cl₂) y las fracciones del producto se concentraron hasta un sólido blanquecino. El sólido se trituró con acetato de etilo (20 mL) y la suspensión se filtró. El sólido recogido se secó en un horno de vacío durante 17 h produciendo el producto del compuesto de ejemplo 22 (197 mg, 91%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.7 (s, 1H), 10.4 (s 1H), 6.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI *m/z* 338 [M+H]⁺.

Procedimiento general B:

Preparación de 5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 26).

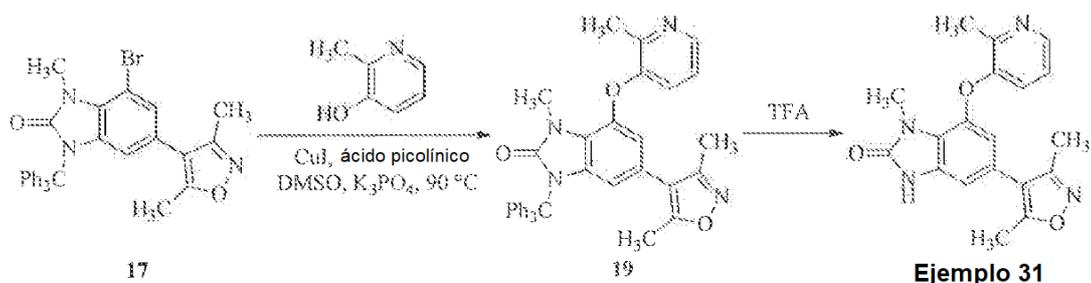


Etapa 1: A una solución de 14 (2.03 g, 6.30 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió trietilamina (2.63 mL, 18.9 mmol) seguido de cloruro de tritilo (5.27 g, 18.9 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 0-20%/hexanos) para dar 17 (1.55 g, 44%) como un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.15 (m, 15H), 7.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ESI m/z 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: A una solución de 17 (200 mg, 0.355 mmol) en tolueno (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina (66 mg, 0.53 mmol), carbonato de cesio (231 mg, 0.710 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-propil-1,1'-bifenilo (25 mg, 0.053 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (33 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para dar 18 (140 mg, 67%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 7.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H), 7.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de 18 (140 mg, 0.236 mmol) y TFA (2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se alcalinizó usando NH_4OH concentrado. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC de fase inversa en columna Polaris C_{18} eluida con 10-90% de CH_3CN en H_2O para dar el Compuesto de Ejemplo 26 (24 mg, 28%) en forma de un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 5.45 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación de 5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 31).



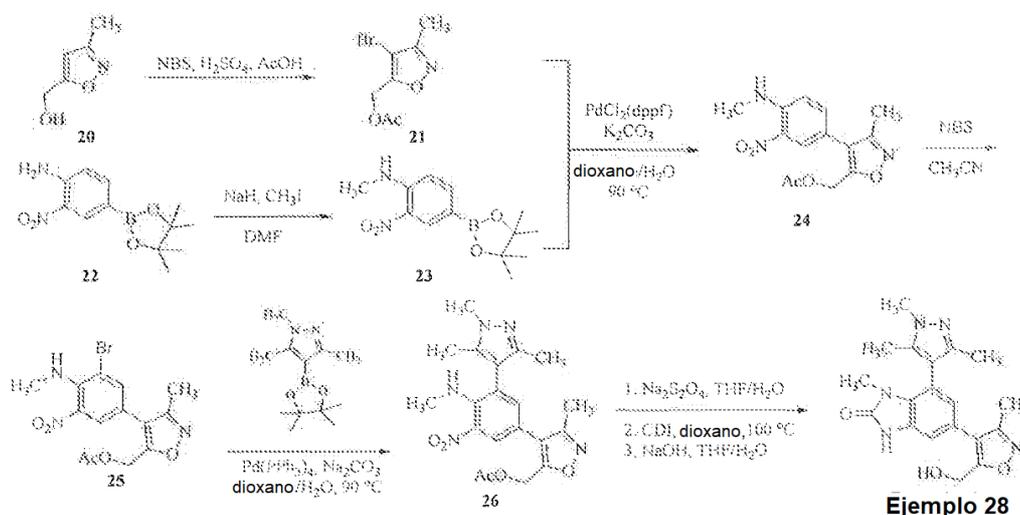
Etapa 1: A una solución de 17 (200 mg, 0.355 mmol) en DMSO (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (58 mg, 0.53 mmol), K_3PO_4 (188 mg, 0.888 mmol), ácido picolínico (9 mg, 0.07 mmol) y CuI (7 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para dar 19 (130 mg, 62%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.33-7.20 (m, 9H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); ESI m/z 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Etapa 2: Una mezcla de 19 (130 mg, 0.220 mmol) y TFA (2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se basificó con NH_4OH concentrado. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa en una columna Polaris C_{18} eluida con 10-90% de CH_3CN en H_2O para dar el Compuesto de ejemplo 31 (35 mg, 46%) como un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 15, 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 4.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 1, 4$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento general C:

5-(5-(hidroximetil)-3-metilisooxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto de ejemplo 28).



15

Etapa 1: A una solución de 20 (3.20 g, 28.32 mmol) en AcOH (5 mL) se añadió N-bromosuccinimida (6.05 g, 33.98 mmol) y H_2SO_4 (0.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (100 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (3 x 50 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 21 (5.50 g, 83%) como un sólido amarillo pálido: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.16 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

20

Etapa 2: A una solución de 22 (10.0 g, 37.9 mmol) en DMF (100 mL) a 0°C se añadió NaH (60%, 1.97 g, 49.3 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota CH_3I (3.54 mL, 56.9 moles), la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con EtOAc/hexanos para proporcionar 23 (8.5 g, 80%) como un sólido naranja: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.29 (s, 12H).

25

Etapa 3: Una mezcla de 21 (2.34 g, 10.0 mmol), 23 (4.0 g, 14.4 mmol) y carbonato de potasio (4.14 g, 30.0 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (10 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (817 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 7 h, se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10-50%/hexanos) para proporcionar 24 (1.15 g, 37%) como una goma de color naranja: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

35

Etapa 4: Una solución de 24 (1.15 g, 3.77 mmol) en CH_3CN (50 mL) se enfrió a 0°C y se añadió N-bromosuccinimida (1.21 g, 6.79 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), luego se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (3 x 50 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc/hexanos (1/1, 100 mL), se sometió a sonicación y se filtró, y el filtrado se

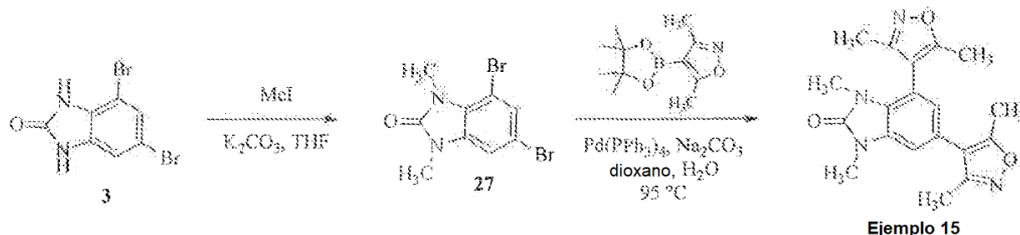
40

concentró para dar 25 (1.31 g, 90%) como un sólido naranja: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.55 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

5 Etapa 5: Una mezcla de 25 (95 mg, 0.243 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (115 mg, 0.486 mmol) y Na_2CO_3 (77 mg, 0.729 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.4 mL) se purgaron con nitrógeno durante 5 minutos, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0.024 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-5%/acetato de etilo) para proporcionar 26 (38 mg, 38%) como un aceite naranja: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 10 5.17 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

15 Etapa 6: A una solución de 26 (38 mg, 0.092 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (4 mL) se añadió ditionito de sodio (104 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió HCl 2N (1 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Na_2CO_3 lentamente para ajustar a pH 9. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (19 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en THF (3 mL), se añadió NaOH (1N en agua, 0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-20 10%/acetato de etilo) seguido de trituración con EtOAc/hexanos para proporcionar el Compuesto de ejemplo 28 (9 mg, 24%) como un sólido blanquecino: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

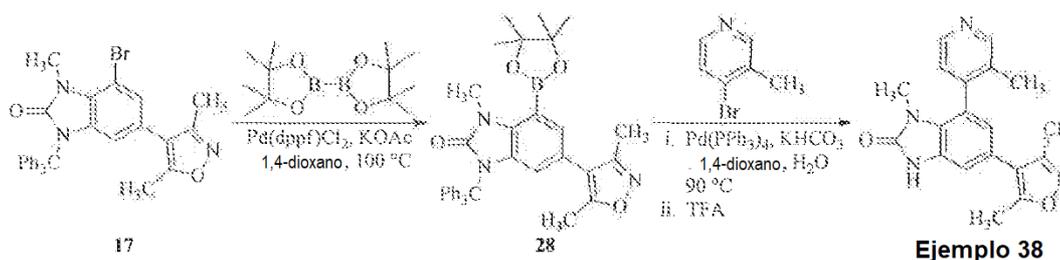
25 Preparación de 4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ona (Compuesto de ejemplo 15).



30 Etapa 1: A una solución de 3 (300 mg, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió yoduro de metilo (0.16 mL, 2.57 mmol) y carbonato de potasio (284 mg, 2.06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar 27 (150 mg, 46%) como un sólido blanquecino: ESI m/z 320 $[(\text{M}+2) + \text{H}]^+$.

35 Etapa 2: a una solución de 27 (150 mg, 0.47 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (366 mg, 1.64 mmol), carbonato de sodio (1998 mg, 1.88 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (27 mg, 0.024 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 95°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó el compuesto de ejemplo 15 (48 mg, 29%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Procedimiento general D: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ona (Compuesto de ejemplo 38).

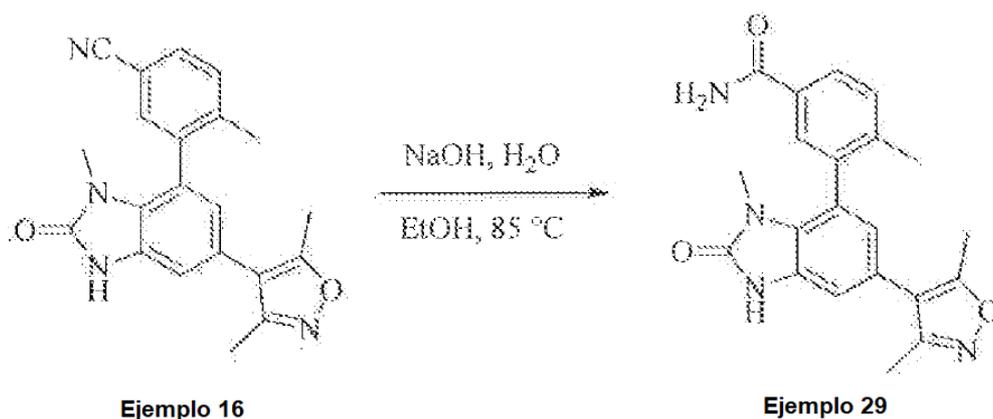


5 Etapa 1: A una solución de 17 (500 mg, 0.887 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (338 mg, 1.33 mmol), acetato de potasio (174 mg, 1.77 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (65 mg, 0.089 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 28 (310 mg, 57%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.40 (m, 6H), 7.30-7.18 (m, 10H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (s, 12H); ESI *m/z* 612 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: A una solución de 28 (100 mg, 0.164 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió 4-bromo-3-metilpiridina (57 mg, 0.33 mmol), bicarbonato de potasio (68 mg, 0.49 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0.008 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-20%/acetato de etilo). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa en una columna Polaris C₁₈ eluyendo con 10-90% de CH₃CN en H₂O para dar el Compuesto de Ejemplo 38 (28 mg, 51%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI *m/z* 335 [M+H]⁺.

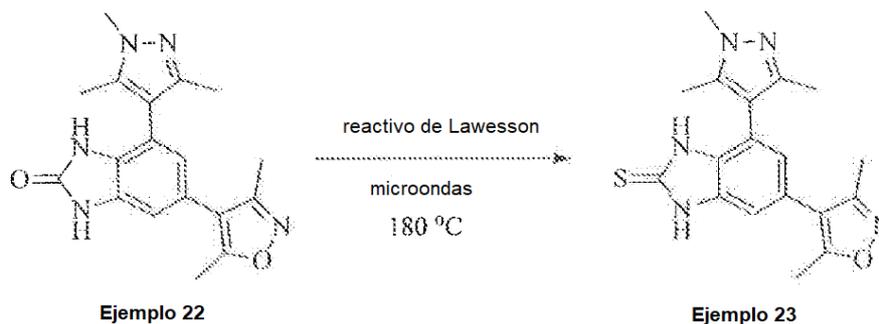
Procedimiento general E:

20 Preparación de 3-(6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzamida (Compuesto de Ejemplo 29).

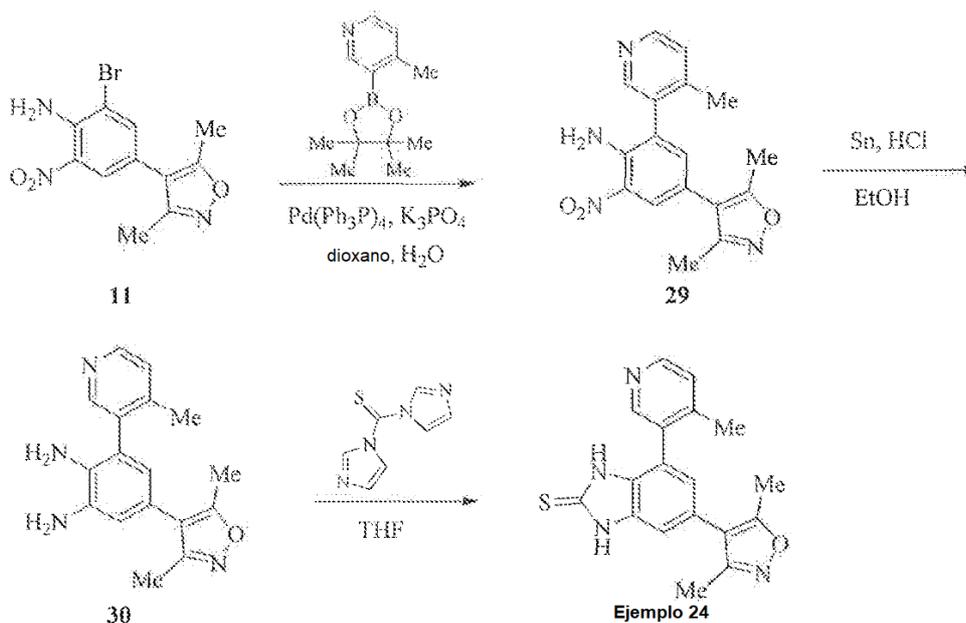


25 A una solución del Ejemplo 16 (35 mg, 0.10 mmol) en etanol (2 mL) se añadió NaOH 2N (0.49 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en cloruro de metileno (70 mL), se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-10%/cloruro de metileno) para dar el Ejemplo 29 (34 mg, 92%) en forma de un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (br.s, 1H), 7.94 (br.s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (br.s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI *m/z* 377 [M+H]⁺.

30 Preparación de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tione (Ejemplo 23).



- Se añadió reactivo de Lawesson (0.485 g, 1.20 mmol) a una solución del Compuesto de Ejemplo 22 (0.337 g, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó a 180°C durante 6 h en condiciones de calentamiento por microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se inactivó con agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, luego con acetato de etilo (20 mL) y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, metanol al 0-5%/diclorometano) seguido de preparación de HPLC para proporcionar los Ejemplos 23 (0.066 g, 19%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (br s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI MS m/z 352 [M-H].
- 10 Preparación de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iona (Compuesto de ejemplo 24).



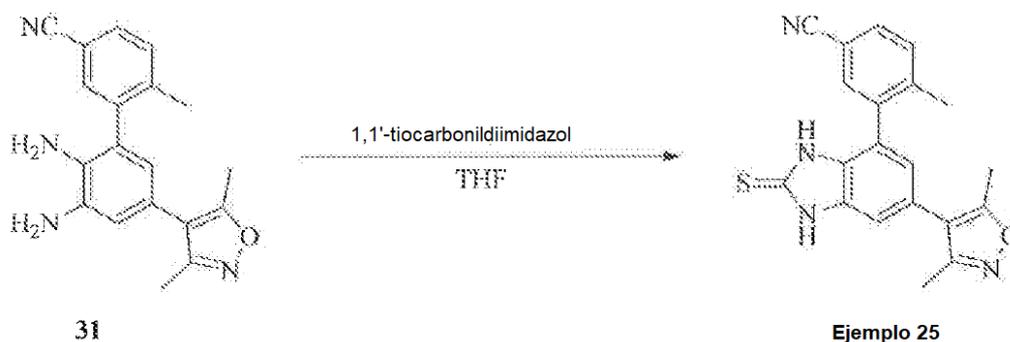
- Etapa 1: A una solución desgasificada de 11 (6.24 g, 20 mmol), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6.57 g, 30 mmol) y K_3PO_4 (12.74 g, 60 mmol) en 1,4-dioxano (126 mL) y agua (12.6 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.31 g, 2 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 20 h bajo N_2 . La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 80% de CH_2Cl_2 /acetato de etilo) para dar una mezcla impura que se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se extrajo con HCl 2N (22 mL) y agua (4 x 20 mL). Los extractos acuosos combinados se lavaron con dietil éter (2 x 50 mL) y se basificaron con K_2CO_3 sólido (aproximadamente 7.3 g) a pH 9. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 29 (4.48 g, 60%) como un sólido naranja: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.06 (br.s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
- Etapa 2: Se añadió ácido clorhídrico concentrado (20.7 mL, 249 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 29 (4.48 g, 13.8 mmol) y gránulos de estaño (4.92 g, 41.4 mmol) en etanol (146 mL). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 23 h. Después de ese tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol (2 x 50 mL), luego con Et₂O (2 x 100 mL) y se secó al vacío. El material se disolvió en agua (100 mL) y el pH de la solución resultante se ajustó a 9 con K₂CO₃ sólido (4.9 g). La solución acuosa se extrajo con cloroformo (6 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta 30 (3.27 g, 80%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,54 (br.s, 2 H) , 3,31 (sa, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

5
10
15

Etapa 3: Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.267 g, 1.5 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 30 (0.294 g, 1.0 mmol) en THF anhidro (10 mL). La reacción se calentó a reflujo con agitación durante 21 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (20 mL), se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, metanol al 0-2%/cloroformo) para dar el Compuesto 4 del Ejemplo 2 (0.305 g, 91%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (br.s, 1H), 11.33 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS *m/z* 337 [M+H]⁺.

Preparación de 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo (Compuesto de ejemplo 25) .



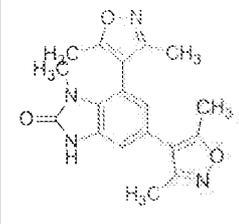
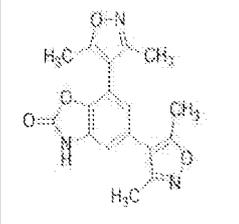
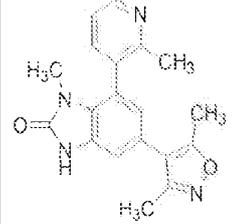
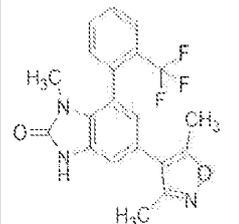
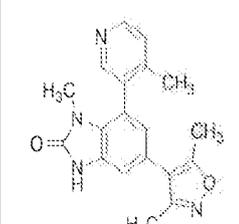
20
25

Comenzando con ácido (5-ciano-2-metilfenil)borónico, el compuesto 31 se preparó usando el método para el Compuesto de Ejemplo 22 paso 1 a 2.

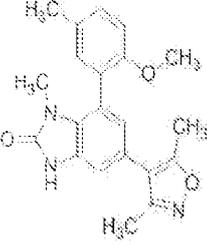
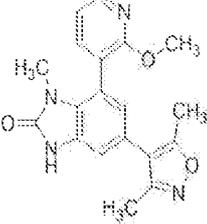
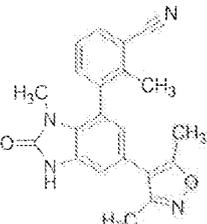
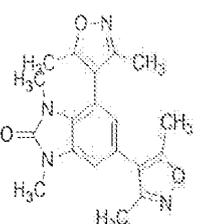
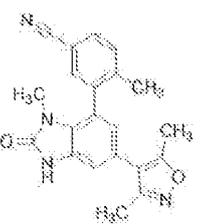
Una mezcla de 31 (0.2 g, 0.63 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.17 g, 0.95 mmol) en THF (8.0 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió agua helada (20 mL) al residuo y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, MeOH al 0-3%/diclorometano) para dar el Compuesto de Ejemplo 25 (0.19 g, 83.9%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (br.s, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); ESI MS *m/z* 361 [M+H]⁺.

Tabla 1. Ejemplos preparados utilizando los métodos descritos anteriormente.

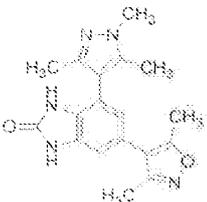
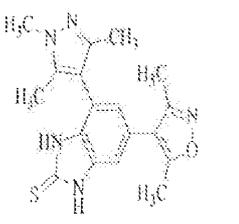
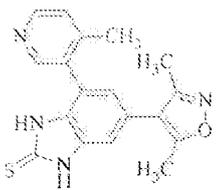
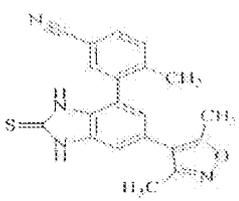
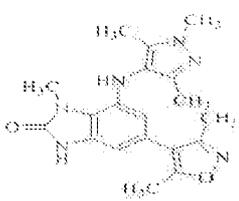
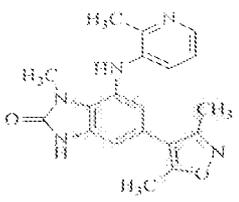
Compuesto de ejemplo	Nombre químico	Estructura	Procedimiento general	Caracterización	Pureza por HPLC
1	4,6-bis (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		ninguno	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s,3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI <i>m/z</i> 325 [M+H] ⁺ .	98.3

2	5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		ninguno	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 339[M+H] $^+$.	>99
3	5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona		ninguno	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MM m/z 324 [M-H] $^-$.	>99
4	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 335 [M+H] $^+$.	>99
5	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 388 [M+H] $^+$.	98.3
6	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 335 [M+H] $^+$.	>99

7	7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 338 [M+H] ⁺ .	>99
8	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 389 [M+H] ⁺ .	96.8
9	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 352 [M+H] ⁺ .	>99
10	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilisotiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.23 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 341 [M+H] ⁺ .	>99
11	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.59 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 406 [M+H] ⁺ .	>99

12	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoksi-5-metilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.76-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	99.0
13	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
14	3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilbenzonitrilo		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
15	4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		ninguno	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
16	3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99

17	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 351 [M+H] $^+$.	>99
18	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 366 [M-H] $^-$.	99.0
19	7-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 368 [M+H] $^+$.	98.6
20	7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESI m/z 350 [M+H] $^+$.	>99
21	7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (br.s, 6H); ESI m/z 338 [M+H] $^+$.	>99

22	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		ninguno	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI m/z 338 [M+H] ⁺ .	>99
23	-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tiona		Sin procedimiento general	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (br.s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI MS m/z 352 [M-H] ⁻ .	98.5
24	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-tiol		Sin procedimiento general	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.58 (br.s, 1H), 11.33 (br.s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 337 [M+H] ⁺ .	98.7
25	3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo		Sin procedimiento general	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.26 (br.s, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); ESI MS m/z 361 [M + H] ⁺ .	97.4
26	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:		B	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 5.45 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 367 [M+H] ⁺ .	97.9
27	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		B	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (dd, J = 1.3, 4.8 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 350 [M+H] ⁺ .	>99

28	5-(5-(hidroxilmetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		C	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 368 [M+H] ⁺ .	98.7
29	3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metil benzamida		E	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (br.s, 1H), 7.94 (br.s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (br.s, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 377 [M+H] ⁺ .	>99
30	3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil benzamida		E	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (br.s, 1H), 7.79 (br.s, 1H), 7.45 (br.s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 377 [M+H] ⁺ .	>99
31	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		Sin procedimiento general	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.6, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); HPLC 97.0%, tR = 8.5 min; ESI m/z 351 [M+H] ⁺ .	97.0
32	7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-(hidroxilmetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		C	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (br.s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (br.s, 6H); ESI m/z 354 [M+H] ⁺ .	98.7

33	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-((3,5-dimetil isoxazol-4-il)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		B	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 354 [M+H] ⁺ .	95.7
34	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.2 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 5H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI MS m/z 370 [M+H] ⁺ .	95.6
35	7-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		D	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (s, 2H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 389 [M+H] ⁺ .	>99
36	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(quinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.2 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 371 [M+H] ⁺ .	>99
37	7-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.2 (s, 1H), 7.63-7.43 (m, 4H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS m/z 354 [M+H] ⁺ .	97.8
38	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		D	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 335 [M+H] ⁺ .	>99

39	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3,5-dimetil piridin-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		D	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 2H), 7.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 6H); ESI m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
40	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(o-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI MS m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
41	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.2 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI MS m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
42	7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	94.2
43	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.2 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99
44	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2,4-dimetil tiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.2 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI MS : m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	>99

45	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.1 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI MS m/z 365 [M+H] ⁺ .	>99
46	7-(benzo[d]oxazol-5-il)-5-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI MS m/z 361 [M+H] ⁺ .	91.4
47	7-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona		A	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.0 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19-2.18 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H); ESI MS m/z 324 [M+H] ⁺ .	>99

Ejemplo 1: Inhibición de histona H4 tetraacetilada que se une a Bromodominios BET individuales

Las proteínas se clonaron y sobreexpresaron con una etiqueta 6xHis N-terminal, luego se purificaron por afinidad de níquel seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. En resumen, se transformaron células E. coli BL21 (DE3) con un vector de expresión recombinante que codifica bromodominios etiquetados por afinidad con níquel N-terminal de Brd2, Brd3, Brd4. Los cultivos celulares se incubaron a 37°C con agitación hasta la densidad apropiada y se indujeron durante la noche con IPTG. El sobrenadante de las células lisadas se cargó en la columna de Ni-IDA para la purificación. La proteína eluida se reunió, se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía de exclusión por tamaño. Las fracciones que representaban la proteína monomérica se agruparon, se concentraron, se alicuotaron y se congelaron a -80°C para su uso en experimentos posteriores.

La unión de bromodominios de histona H4 y BET tetraacetilada se confirmó mediante un método de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF[®]). Se incubaron bromodominios N-terminalmente marcados con His (200 nM) y péptido histona H4 tetraacetilada biotinilada (25-50 nM, Millipore) en presencia de estreptavidina marcada con europio criptato (Cisbio Cat. #610SAKLB) y monoclonal marcado con XL665 anticuerpo anti-His (Cisbio Cat. #61HISXLB) en una placa de microtitulación blanca de 96 pozos (Greiner). Para ensayos de inhibición, se añadió compuesto de prueba diluido en serie a estas reacciones en una concentración final de DMSO del 0.2%. Se usaron pozos duplicados para cada concentración probada. Las concentraciones de tampón finales fueron 30 mM HEPES pH 7.4, 30 mM NaCl, 0.3 mM CHAPS, 20 mM fosfato pH 7.0, 320 mM KF, 0.08% BSA. Después de una incubación de 2 h a temperatura ambiente, se midió la fluorescencia a 665 y 620 nm con un lector de placas SynergyH4 (Biotek). La actividad inhibidora de unión se demostró por una disminución en 665 nm con respecto a la fluorescencia de 620 nm. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis.

Se consideró que los compuestos con un valor de IC₅₀ menor que o igual a 0.3 μM son altamente activos (+++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 0.3 y 3 μM se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 3 y 30 μM se consideraron activos (+).

Tabla 2: Inhibición de la unión de la histona H4 tetraacetilada al bromodominio 1 de Brd4 (BRD4(1) medida por FRET

Compuesto ejemplo	de	Actividad FRET BRD4(1)	Compuesto ejemplo	de	Actividad FRET BRD4(1)	Compuesto ejemplo	de	Actividad FRET BRD4(1)
1		+++	2		+++	3		+++
4		+++	5		+++	6		+++
7		+++	8		+++	9		+++
10		+++	11		++	12		+++
13		+++	14		+++	15		+++
16		+++	17		+++	18		+++
19		+++	20		+++	21		+++
22		+++	23		+++	24		+++
25		+++	26		+++	27		+++
28		+++	29		+++	30		+++
31		+++	32		+++	33		+++
34		+++	35		+++	36		++
37		++	38		+++	39		+++
40		+++	41		+++	42		+++
43		++	44		++	45		++
46		+++	-		-	-		-

Ejemplo 2: Inhibición de la expresión de c-MYC en líneas celulares cancerosas

- 5 Se sembraron células MV4-11 (CRL-9591) a una densidad de 2.5×10^4 células por pozo en placas de fondo en U de 96 pozos y se trataron con concentraciones crecientes de compuesto de prueba o DMSO (0.1%) en medio IMDM que contenía 10% FBS y penicilina/estreptomycin, y se incubaron durante 3 horas a 37°C. Se usaron pozos por triplicado para cada concentración. Las células se sedimentaron mediante centrifugación y se recolectaron usando el kit de ARNm Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido aislado se usó luego en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso, utilizando componentes del kit de ARN One-Stage UltraSense™ (Life Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para cMYC y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hMYC a un control interno, antes de determinar la expresión de cada muestra, en relación con el control .
- 10
- 15 Se consideró que los compuestos con un valor de IC₅₀ menor que o igual a 0.3 µM son altamente activos (+++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 0.3 y 3 µM se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 3 y 30 µM se consideraron activos (+).

Tabla 3: Inhibición de la actividad c-myc en células humanas AML MV4-11

Compuesto de ejemplo	Actividad c-myc						
1	++	2	+++	3	+	4	+++
5	+++	6	+++	7	+++	8	++
9	+++	10	+++	11	++	13	+++
14	+++	15	++	16	+++	17	+++
18	++	19	+++	20	++	21	+++
22	+++	23	+++	24	+++	25	+++
26	+++	27	+++	28	++	29	+++
30	+++	31	++	32	+++	33	+++
34	+++	35	NA	36	++	37	++
38	++	39	+++	40	+++	44	++
45	+++	-	-	-	-	-	-

Ejemplo 3: inhibición de la proliferación celular en líneas celulares cancerosas

5 En este ejemplo, el título celular en células MV4-11 se cuantificó para medir la inhibición de la proliferación cuando se trató con un compuesto de la presente divulgación.

10 Se sembraron células MV4-11 (CRL-9591) a una densidad de 5×10^4 células por pozo en placas de 96 pozos de fondo plano y se trataron con concentraciones crecientes de compuesto de ensayo o DMSO (0.1%) en medio IMDM que contenía 10% de FBS y penicilina/estreptomicina. Se usaron pozos por triplicado para cada concentración y se usó un pozo que contenía solo medio como control. Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 72 h antes de añadir 20 µL de la solución acuosa CellTiter One (Promega) a cada pozo y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 3-4 h adicionales. La absorbancia se leyó a 490 nm en un espectrofotómetro y se calculó el porcentaje de título celular con respecto a las células tratadas con DMSO después de corregir el fondo restando la señal del pozo en blanco. Los valores IC₅₀ se calcularon usando el software GraphPad Prism.

15 Se consideró que los compuestos con un valor de IC₅₀ menor que o igual a 0.3 µM son altamente activos (+++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 0.3 y 3 µM se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 3 y 30 µM se consideraron activos (+).

Tabla 4: Inhibición de la proliferación celular en células humanas AML MV-4-11

Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular
1	+++	2	++	3	+	4	++

Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular	Compuesto de ejemplo	Actividad de Proliferación Celular
5	+++	6	++	7	+++	8	++
9	+++	10	+++	11	++	12	++
13	++	14	++	15	++	16	++
17	++	18	++	19	++	20	+++
21	+++	22	+++	23	+++	24	++
25	++	26	++	27	++	28	++
29	++	30	+++	31	++	32	++
33	++	34	++	35	Not available	36	++
37	++	38	++	39	++	40	++
44	+	45	++	-	-	-	-

Ejemplo 4: inhibición de la transcripción de ARNm hIL-6

En este ejemplo, el ARNm hIL-6 en células de cultivo tisular se cuantificó para medir la inhibición transcripcional de hIL-6 cuando se trató con un compuesto de la presente divulgación.

- 5 Se sembraron células U937 de linfocito monocítico leucémico humano (CRL-1593.2) a una densidad de 3.2×10^4 células por pozo en una placa de 96 pozos en 100 μ L de RPMI-1640 que contenía FBS al 10% y penicilina/estreptomina, y se diferenciaron en macrófagos durante 3 días en 60 ng/mL de PMA (forbol-13-miristato-12-acetato) a 37°C en 5% de CO₂ antes de la adición del compuesto. Las células se trataron previamente durante 1 h con concentraciones crecientes de compuesto de ensayo en DMSO al 0.1% antes de la estimulación con 1 μ g/mL de lipopolisacárido de *Escherichia coli*. Se usaron pozos por triplicado para cada concentración. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 3 h antes de que las células se recogieran. En el momento de la cosecha, los medios se eliminaron y las células se enjuagaron en 200 μ L de PBS. Las células se recolectaron usando el kit de mRNA Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido se utilizó entonces en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso usando componentes del kit de ARN de un paso UltraSense™ (Life Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para hIL-6 y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hIL-6 a un control interno, antes de determinar la expresión de cada muestra, en relación con el control.

- 20 Se consideró que los compuestos con un valor de IC₅₀ menor que o igual a 0.3 μ M son altamente activos (+++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 0.3 y 3 μ M se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 3 y 30 μ M se consideraron activos (+).

Tabla 5: Inhibición de la transcripción de ARNm hIL-6

Compuesto de ejemplo	Actividad IL-6						
1	+++	2	+++	3	++	4	+++

Compuesto de ejemplo	Actividad IL-6						
5	+++	6	+++	7	+++	8	++
9	+++	10	+++	11	++	12	++
13	++	16	++	18	+++	19	++
20	+++	21	+++	22	+++	23	+++
26	++	27	+++	28	++	29	++
30	+++	31	+++	32	+++	33	++
34	+++	35	++	38	++	39	+++
40	++	44	++	45	++	-	-

Ejemplo 5: Inhibición de la transcripción de ARNm hIL-17

En este ejemplo, se cuantificó ARNm hIL-17 en células mononucleares de sangre periférica humana para medir la inhibición transcripcional de hIL-17 cuando se trató con un compuesto de la presente divulgación.

5 Se sembraron células mononucleares de sangre periférica humana (2.0×10^5 células por pozo) en una placa de 96 pozos en 45 μ l de medios de expansión de células Optimizer T (Life Technologies) que contenían 20 ng/ml de IL-2 y penicilina/estreptomicina. Las células se trataron con concentraciones crecientes del compuesto de prueba o DMSO (0.1%), y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 1 h antes de la adición de 10X de anticuerpo OKT3 original a 10 ug/ml en medio. Se usaron pozos por triplicado para cada concentración. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 6 h antes de recolectar las células. En el momento de la recolección, las células se sedimentaron por centrifugación a 800 rpm durante 5 minutos. Las células se recolectaron usando el kit de mRNA Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido se utilizó entonces en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso, utilizando componentes del kit de ARN de un paso UltraSense™ (Life Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para hIL-17 y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hIL-17 a un control interno, antes de determinar la inducción de pliegue de cada muestra desconocida, relativa al control.

20 Se consideró que los compuestos con un valor de IC₅₀ menor que o igual a 0.3 μ M eran altamente activos (+++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 0.3 y 3 μ M se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor de IC₅₀ entre 3 y 30 μ M se consideraron activos (+).

Tabla 6: Inhibición de la transcripción de ARNm hIL-17

Compuesto de ejemplo	Actividad IL-17	Compuesto de ejemplo	Actividad IL-17
1	+++	2	+++
4	++	5	++
7	++	9	+++
10	+++	11	+++

Compuesto de ejemplo	Actividad IL-17	Compuesto de ejemplo	Actividad IL-17
13	++	18	+++
20	++	21	+++
22	+++	28	++
30	+++	-	-

Ejemplo 6: Inhibición de la transcripción de ARNm hVCAM

En este ejemplo, el ARNm de hVCAM en células de cultivo tisular se cuantifica para medir la inhibición transcripcional de hVCAM cuando se trata con un compuesto de la presente divulgación.

- 5 Se sembraron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) en una placa de 96 pozos (4.0×10^3 células por pozo) en 100 μ l de medio EGM y se incuban durante 24 h antes de la adición de concentraciones crecientes del compuesto de interés o DMSO (0.1%). Se usaron pozos por triplicado para cada concentración. Las células se tratan previamente durante 1 h con el compuesto de ensayo antes de la estimulación con factor de necrosis tumoral α cuando se incuban durante 24 h adicionales antes de que las células se cosechen. En el momento de la recolección, se eliminan los medios gastados y los HUVEC se enjuagan en 200 μ l de PBS. Las células se recolectaron usando el kit de mRNA Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido se utilizó luego en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso, utilizando componentes del kit de ARN de un paso ARN UltraSense™ (Life Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para hVCAM y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hVCAM a un control interno, antes de determinar la inducción de pliegue de cada muestra desconocida, en relación con el control.

Ejemplo 7: Inhibición de la transcripción de ARNm hMCP-1

En este ejemplo, se cuantifica ARNm hMCP-1 en células mononucleares de sangre periférica humana para medir la inhibición transcripcional de hMCP-1 cuando se trata con un compuesto de la presente divulgación.

- 20 Se siembran células mononucleares de sangre periférica humana a una densidad de 1.0×10^5 células por pozo en una placa de 96 pozos en RPMI-1640 que contiene 10% de FBS y penicilina/estreptomicina. Las células se tratan con concentraciones crecientes del compuesto o DMSO (0.1%), y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 3 h antes de que las células se cosechen. En el momento de la recolección, las células se transfieren a placas con fondo en V y se sedimentan por centrifugación a 800 rpm durante 5 minutos. Las células se recolectaron usando el kit de mRNA Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido se utilizó entonces en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso, utilizando componentes del kit de un solo paso UltraSense™ de mRNA (Life Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para hMCP-1 y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hMCP-1 a un control interno, antes de determinar la inducción de pliegue de cada muestra desconocida, relativa al control.

Ejemplo 8: Sobrregulación de la transcripción de ARNm hApoA-1.

En este ejemplo, el ARNm hApoA-1 en células de cultivo tisular se cuantificó para medir la regulación por incremento transcripcional de hApoA-1 cuando se trató con un compuesto de la presente divulgación.

- 35 Se sembraron en placas células Huh7 (2.5×10^5 por pozo) en una placa de 96 pozos utilizando 100 μ l de DMEM por pozo (Gibco DMEM suplementado con penicilina/estreptomicina y 10% de FBS), 72 h antes de la adición del compuesto. Las células se tratan con concentraciones crecientes del compuesto o DMSO (0.1%), y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 h. Los medios gastados se eliminaron de las células Huh-7 y se colocaron en hielo para su uso inmediato con el "Kit de ensayo de citotoxicidad LDH II" de Abcam. Las células que permanecían en la placa se enjuagaron con 100 μ l de PBS. Las células se recolectaron usando el kit de mRNA Catcher PLUS de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARNm eluido se utilizó entonces en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real en un paso, utilizando componentes del kit de ARN en un solo paso UltraSense™ (Life

Technologies) junto con las sondas de cebado TaqMan® de Applied Biosystems para hApoA-1 y ciclofilina. Las placas de PCR en tiempo real se corrieron en una máquina de PCR en tiempo real ViiA™7 (Applied Biosystems), se analizaron los datos, normalizando los valores de Ct para hApoA-1 a un control interno, antes de determinar la inducción de pliegue de cada muestra desconocida, relativa al control.

- 5 Se consideró que los compuestos con un valor EC₁₇₀ menor que o igual a 0.3 μM son altamente activos (+++); los compuestos con un valor EC₁₇₀ entre 0.3 y 3 μM se consideraron muy activos (++); los compuestos con un valor EC₁₇₀ entre 3 y 30 μM se consideraron activos (+).

Tabla 7: Sobrerregulación de la transcripción de ARNm de hApoA-1.

Compuesto ejemplo	de	Actividad ApoA-1	Compuesto ejemplo	de	Actividad ApoA-1	Compuesto ejemplo	de	Actividad ApoA-1
1		+++	4		+++	7		+++
9		+++	13		+++	-		-

- 10 Ejemplo 9: Eficacia *in vivo* en la cepa atímica de ratón desnudo de un modelo de xenoinjerto de leucemia mieloide aguda usando células MV4-11:

Se cultivaron células MV4-11 (ATCC) en condiciones estándar de cultivo celular y se inyectaron ratones hembra nu/nu de cepa fisol (NCr) de 6-7 semanas con 5x10⁶ células/animal en 100 μL de PBS + 100 μL Matrigel en el flanco abdominal inferior izquierdo. Aproximadamente al día 18-21 después de la inyección de las células MV4-11, los ratones se aleatorizaron según el volumen del tumor (L x W x H)/2 de ~100-300 mm³ promedio. Los ratones se dosificaron oralmente con compuesto a 5 a 120 mg/kg b.i.d y/o q.d. en un programa de dosificación continua y de 2.5 a 85 mg/kg q.d. en un día 5 en 2 días de descanso, 100 mg/kg q.d. en 4 días encendido y 3 días desactivado, 135 mg/kg q.d. en 3 días encendido y 4 días desactivado, 180 mg/kg en 2 días encendido y 5 días desactivado y 240 mg/kg en 1 día encendido y 6 días desactivado calendarios de dosificación en la formulación EA006 en 10 mL/kg volumen de dosis de peso corporal. Las mediciones tumorales se tomaron con micrómetros electrónicos y los pesos corporales se midieron en días alternos a partir del período de dosificación. Los volúmenes tumorales promedio, porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y% de cambio en los pesos corporales se compararon con respecto a los animales de control con vehículo. Los medios, el análisis estadístico y la comparación entre los grupos se calcularon utilizando la prueba t de Student en Excel.

- 25 Tabla 8: Eficacia *in vivo* en la cepa atímica de ratón desnudo de un modelo de xenoinjerto de leucemia mieloide aguda

Compuesto de ejemplo	Actividad in vivo
Ejemplo 9	Activo

Ejemplo 10: Eficacia *in vivo* en una cepa atímica de ratón desnudo de un modelo de xenoinjerto de leucemia mieloide aguda usando células OCI-3 AML

- 30 Se cultivaron células OCI-3 AML (DMSZ) en condiciones estándar de cultivo celular y se inyectaron ratones hembra nu/nu de cepa fisol (NCr) de 6-7 semanas con 10x10⁶ células/animal en 100 μL de PBS -r 100 μL de Matrigel en el flanco abdominal inferior izquierdo. Aproximadamente a los días 18-21 después de la inyección de células AML OCI-3, los ratones se aleatorizaron en base al volumen tumoral (L x W x H)/2 de un promedio de ~100-300 mm³. Los ratones se dosificaron por vía oral con compuesto a 30 mg/kg b.i.d en un programa de dosificación continua y a 2.5 a 45 mg/kg q.d. en un programa de dosificación de 5 días y 2 días en la formulación de EA006 con un volumen de dosis de 10 mL/kg de peso corporal. Las mediciones tumorales se tomaron con micrómetros electrónicos y pesos corporales medidos en días alternos a partir del período de dosificación. Los volúmenes tumorales promedio, porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y % de cambio en los pesos corporales se compararon con respecto a los animales de control con vehículo. Los medios, el análisis estadístico y la comparación entre los grupos se calcularon utilizando la prueba t de Student en Excel.

Tabla 9: Eficacia *in vivo* en la cepa atímica de ratón desnudo de un modelo de xenoinjerto de leucemia mieloide aguda usando células OCI-3 AML

Compuesto de ejemplo	Actividad <i>in vivo</i>
Ejemplo 9	Activo

Ejemplo 11: Evaluación del compromiso objetivo.

- 5 Se cultivaron células MV4-11 y MM1.s (ATCC) en condiciones de cultivo celular estándar y se inyectaron ratones hembra nu/nu de cepa fisol (NCr) de 6-7 semanas con 5×10^6 células/animal en 100 μ L PBS + 100 μ L de Matrigel en el flanco abdominal inferior izquierdo. Aproximadamente al día 28 después de la inyección de células MV4-11 y MM1.s, los ratones se aleatorizaron en base al volumen del tumor (L x W x H)/2) de ~500 mm³ promedio. Los ratones se dosificaron por vía oral con compuesto en la formulación EA006 a un volumen de dosis de 10 mL/kg de peso corporal y tumores recogidos 3, 6, 12, 24 horas después de la dosis para análisis de expresión del gen Bcl2 y c-myc como biomarcadores PD.
- 10

Tabla 10: Evaluación del compromiso objetivo.

Compuesto de ejemplo	Actividad <i>in vivo</i>
Ejemplo 9	Activo

- 15 Ejemplo 12: Eficacia *in vivo* en la cepa atímica de ratón desnudo del modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple usando células MM1.s

- 20 Se cultivaron células MM1.s (ATCC) en condiciones de cultivo celular estándar y se inyectaron cepas SCID-Beige de ratones hembra de 6-7 semanas con 10×10^6 células/animal en 100 μ L de PBS + 100 μ L de Matrigel en la parte inferior del flanco abdominal izquierdo. Aproximadamente al día 21 después de la inyección de células MM1.s, los ratones se aleatorizaron en función del volumen del tumor (L x W x H)/2) de ~120 mm³ promedio. Los ratones se dosificaron por vía oral con compuesto a 25 a 90 mg/kg b.i.d y/o q.d en la formulación de EA006 a un volumen de dosis de 10 mL/kg de peso corporal. Las mediciones tumorales se tomaron con micrómetros electrónicos y pesos corporales medidos en días alternos a partir del período de dosificación. Los volúmenes tumorales promedio, porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y % de cambio en los pesos corporales se compararon con respecto a los animales de control con vehículo. Los medios, el análisis estadístico y la comparación entre los grupos se calcularon utilizando la prueba t de Student en Excel.
- 25

Tabla 11: Eficacia *in vivo* en la cepa de ratón desnudo atímico del modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple usando células MM1.s

Compuesto de ejemplo	Actividad <i>in vivo</i>
Ejemplo 9	Activo

Ejemplo 13: Eficacia *in vivo* en el ensayo del modelo de endotoxemia de ratón.

- 30 Se administran a los animales dosis subletales de endotoxina (lipopolisacárido bacteriano de E. Coli) para producir una respuesta inflamatoria generalizada que se monitoriza mediante aumentos en las citoquinas secretadas. Los compuestos se administran a ratones C57/Bl6 a T=4 horas por vía oral a una dosis de 75 mg/kg para evaluar la inhibición en citoquinas IL-6 e IL-17 y MCP-1 después de 3 h de exposición con lipopolisacárido (LPS) en T=0 horas a dosis de 0.5 mg/kg por vía intraperitoneal.

- 35 Ejemplo 14: Eficacia *in vivo* en la artritis inducida por colágeno en ratas

5 La artritis inducida por colágeno de rata es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para el ensayo preclínico de numerosos agentes antiartríticos. Después de la administración de colágeno, este modelo establece una inflamación poliarticular medible, marcada destrucción del cartílago en asociación con la formación de pannus y la resorción ósea de leve a moderada y la proliferación del hueso perióstico. En este modelo, se administró colágeno a la cepa de Lewis hembra de ratas los días 1 y 7 del estudio y se dosificaron compuestos del día 11 al día 17. Se evaluaron los compuestos de prueba para evaluar el potencial de inhibir la inflamación (incluida la hinchazón de la pata), destrucción del cartílago y resorción ósea en ratas artríticas, utilizando un modelo en el que el tratamiento se administra después de que se ha establecido la enfermedad.

Ejemplo 15: Eficacia *in vivo* en el modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE)

10 La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es una enfermedad autoinmune mediada por células T del SNC que comparte muchas características clínicas e histopatológicas con la esclerosis múltiple (EM) humana. EAE es el modelo animal más utilizado de EM. Se ha demostrado que las células T del linaje Th1 y Th17 inducen EAE. Las citoquinas IL-23, IL-6 e IL-17, que son críticas para la diferenciación de Th1 y Th17 o producidas por estas células T, desempeñan un papel crítico y no redundante en el desarrollo de EAE. Por lo tanto, es probable que los fármacos dirigidos a la producción de estas citoquinas tengan potencial terapéutico en el tratamiento de la EM.

15 Los compuestos de Fórmula I se administraron a ratones EAE para evaluar la actividad antiinflamatoria. En este modelo, la EAE se induce mediante la inmunización con MOG₃₅₋₅₅/CFA y la inyección de toxina pertussis en ratones hembra C57Bl/6.

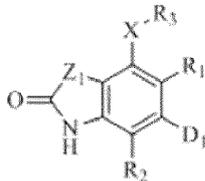
20 Ejemplo 16: Efectos *ex vivo* sobre la función de células T de cultivos de esplenocitos y linfocitos estimulados con estimulación MOG externa

Los ratones se inmunizaron con MOG/CFA y se trataron simultáneamente con el compuesto durante 11 días con un régimen b.i.d. El ganglio linfático inguinal y el bazo se recogieron, se establecieron cultivos para linfocitos y esplenocitos y se estimularon con antígeno externo (MOG) durante 72 horas. Los sobrenadantes de estos cultivos se analizaron en cuanto a las citoquinas TH1, Th2 y Th17 usando un ensayo de matriz de perlas citométricas.

25 Otras realizaciones de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y práctica de la presente divulgación divulgada en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo,

5 en donde

D₁ es un isoxazol o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), -COOH, y/o éster,

10 en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

X está presente y se selecciona de -(NH)-, -O-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, -CR_xR_yNH-; y

15 R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-5), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino, alcoxi (C₁-5) o dos sustituyentes seleccionados de R_x, R_y y R₁ pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico;

Z₁ es -NR_a;

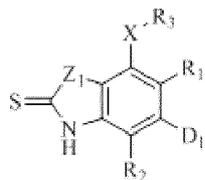
R_a se selecciona de hidrógeno, deuterio y alquilo (C₁-3); y

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH, -NH₂, -tioalquilo y alcoxi;

20 R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, isotiazol, pirimidina, fenilo, ciclohexeno, benzo[d]oxazolilo, naftilo o quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), -OH, alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), carboxilo y/o éster,

25 en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo.

2. Un compuesto de fórmula:



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo,

en donde

D₁ es un isoxazol o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), -COOH, y/o éster,

5 en el que dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo;

X está opcionalmente presente y, si está presente, se selecciona de -(NH)-, -O-, -NHCR_xR_y-, -NHSO₂-, -CR_xR_yNH-; y

Z₁ es -NR_a;

R_a se selecciona de hidrógeno, deuterio y alquilo (C₁₋₃); y

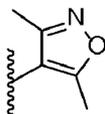
10 R₃ es un isoxazol, pirazol, piridilo, tiazol, isotiazol, pirimidina, fenilo, ciclohexeno, benzo[d]oxazolilo, naftilo o quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de deuterio, alquilo (C₁-C₄), -OH, alcoxi (C₁-C₄), amino, halógeno, amida, -CF₃, CN, -N₃, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -tioalquilo (C₁-C₄), carboxilo y/o éster,

15 donde dicho alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, amida, cetona (C₁-C₄), -S(O)alquilo(C₁-C₄), -SO₂ alquilo (C₁-C₄) -tioalquilo (C₁-C₄), y el éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más hidrógeno, F, Cl, Br, -OH, -NH₂, -NHMe, -OMe, -SMe, oxo y/o tio-oxo

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, alquilo, -OH, -NH₂, -tioalquilo y alcoxi;

20 R_x y R_y se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), halógeno, -OH, -CF₃, deuterio, amino, alcoxi (C₁₋₅) o dos sustituyentes seleccionados de R_x, R_y y R₁ pueden estar conectados en un anillo de 5 o 6 miembros para formar un carbociclo bicíclico o un heterociclo bicíclico.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde D₁ es



4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-7-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

25 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-((2-metilpiridin-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; y

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

5. Un compuesto seleccionado de:

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

30 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona ;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(2-(trifluorometil) piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4-metilisotiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoksi-5-metilfenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilbenzonitrilo;
- 4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 10 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona ;
- 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 15 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tiona;
- 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-tiol;
- 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzonitrilo;
- 5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilbenzamida;
- 20 3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilbenzamida;
- 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 7-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(quinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 25 7-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(o-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

7-(benzo[d]oxazol-5-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; y

7-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona,

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para uso en terapia.

15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para su uso en

(a) un método para la inhibición de la función de la proteína BET; o

(b) un método para tratar un trastorno autoinmune o inflamatorio asociado con proteínas BET.

20 9. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8(b), en donde el trastorno autoinmune o inflamatorio se selecciona de encefalomielitis aguda diseminada, agammaglobulinemia, enfermedad alérgica, espondilitis anquilosante, Anti-GBM/Anti-TBM nefritis, síndrome antifosfolípido, anemia aplásica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, miocarditis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Behcet, bulloso penfigoide, enfermedad de Castleman, la enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogan, síndrome ocular seco, crioglobulinemia mixta esencial, dermatomiositis, enfermedad de Devic, encefalitis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangeitis (Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA, miositis por cuerpos de inclusión, diabetes de tipo I, listitis intersticial, enfermedad de Kawasaki, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, lupus (LES), poliangeitis microscópica, esclerosis múltiple, miastenia gravis, miositis, neuritis óptica, pénfigo, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriática, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, arteritis de Takayasu, mielitis transversa, colitis ulcerosa, uveítis, y vitiligo.

35 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para usar en un método para tratar un trastorno inflamatorio no autoinmune agudo o crónico caracterizado por desregulación de IL-6 y/o IL-17.

40 11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno inflamatorio no autoinmune agudo o crónico se selecciona de sinusitis, neumonitis, osteomielitis, gastritis, enteritis, gingivitis, apendicitis, síndrome de intestino irritable, rechazo de injerto de tejido, obstrucción crónica enfermedad pulmonar (EPOC), choque séptico, osteoartritis, gota aguda, lesión pulmonar aguda, insuficiencia renal aguda, quemaduras, reacción de Herxheimer y SIRS asociado con infecciones virales.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para uso en un método para tratar artritis reumatoide (AR) o esclerosis múltiple (EM).
- 5 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para usar en un método para tratar el cáncer.
14. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el cáncer:
- (a) se asocia con la sobreexpresión, translocación, amplificación o reordenación de una oncoproteína de la familia myc que es sensible a la inhibición de BET;
- 10 (b) está asociado con sobreexpresión, translocación, amplificación o reordenación de proteínas BET;
- (c) se basa en las proteínas pTEFb (Cdk9/ciclina T) y BET para regular los oncogenes;
- (d) está asociado con la sobreexpresión de los genes CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB y hTERT que responden a BET; o
- (e) es sensible a los efectos de la inhibición de BET.
15. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:
- 15 (a) el cáncer asociado con la sobreexpresión, translocación, amplificación o reordenación de una oncoproteína de la familia myc que es sensible a la inhibición BET se selecciona de la leucemia linfocítica B aguda, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes, mieloma múltiple, leucemia primaria de células plasmáticas, cáncer de pulmón carcinoide atípico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de colon, cáncer gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma neuroendocrino de células grandes, meduloblastoma, melanoma, nodular, melanoma, diseminación superficial, neuroblastoma, carcinoma escamoso esofágico, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células claras renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma y carcinoma de pulmón de células pequeñas;
- 20 (b) el cáncer asociado con sobreexpresión, translocación, amplificación o reordenamiento de proteínas BET se selecciona de NUT carcinoma de línea media, linfoma de células B, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de colon;
- 25 (c) el cáncer que depende de pTEFb (Cdk9/ciclina T) y las proteínas BET para regular los oncogenes se selecciona de leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple, linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes con fenotipo de centro germinal, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfomas foliculares y linfoma anaplásico de células grandes activado, neuroblastoma y tumor neuroectodérmico primario, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata y cáncer de mama;
- 30 (d) el cáncer asociado con la sobreexpresión de los genes sensibles a BET CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB y hTERT se selecciona de cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma adenoide quístico, leucemia prolinfocítica de células T, glioma maligno, cáncer de vejiga, meduloblastoma, cáncer de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, adenocarcinoma de Barret, hepatoma, cáncer de próstata, leucemia promielocítica, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma renal; o
- 35 (e) el cáncer que es sensible a los efectos de la inhibición BET se selecciona de carcinoma NUT de línea media (NMV), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica B aguda (B-ALL), linfoma de Burkitt, linfoma de células B, melanoma, leucemia de linaje mixto, mieloma múltiple, leucemia promielocítica (PML), linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, meduloblastoma, carcinoma de pulmón (NSCLC, SCLC) y carcinoma de colon.
- 40
16. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con otras terapias, agentes quimioterapéuticos o agentes antiproliferativos.
- 45 17. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el agente terapéutico se selecciona de ABT-737, Azacitidina (Vidaza), AZD1152 (Barasertib), AZD2281 (Olaparib), AZD6244 (Selumetinib),

- BEZ235, Sulfato de Bleomicina, Bortezomib. (Velcade), Busulfan (Myleran), Camptotecina, cisplatino, ciclofosfamida (Clafen), CYT387, citarabina (Ara-C), dacarbazina, DAPT (GSI-IX), decitabina, dexametasona, doxorubicina (Adriamycin), etopósido, everolimus (RAD001), Flavopiridol (Alvocidib), Ganetespib (STA-9090), Gefitinib (Iressa), Idarrubicina, Ifosfamida (Mitoxana), IFNa2a (Roferon A), Melfalan (Alkeran), Methazolastone (temozolomida),
- 5 Metformina, Mitoxantrona (Novantrone), Paclitaxel, Phenformin, PKC412 (Midostaurin), PLX4032 (Vemurafenib), Pomalidomida (CC-4047), Prednisona (Deltasone), Rapamicina, Revlimid (Lenalidomide), Ruxolitinib (INCB018424), Sorafenib (Nexavar), SU11248 (Sunitinib), SU11274, Vinblastina, Vincristina (Oncovin), Vinorelbina (Navelbina), Vorinostat (SAHA), PD-1 e inhibidores de PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, yervoy ipilimumab) y WP1130 (Degrasyn).
- 10 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en un método para tratar un trastorno proliferativo o fibrótico benigno, seleccionado de la grupo formado por tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, tumores cerebrales y espinales, tumores orbitarios y de los párpados, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores hipofisarios, prolactinoma,
- 15 pseudotumor cerebral, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos de las cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno, síndrome de poliposis juvenil, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, queloide formación, esclerodermia y fibrosis cardíaca.
- 20 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en:
- (a) un método para tratar una enfermedad o trastorno que se beneficia de la sobreexpresión o la transcripción de ApoA-1 y la expresión de proteína;
- (b) un método para tratar una enfermedad o trastorno metabólico;
- (c) un método para tratar un cáncer asociado con un virus;
- 25 (d) un método para tratar la infección por VIH en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra solo o en combinación con un agente terapéutico antirretroviral; o
- (e) un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar, esquizofrenia, síndrome de Rubinstein-Taybi y epilepsia.
20. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde
- 30 (a) la enfermedad o trastorno que se beneficia de la sobreexpresión o de la expresión de proteína y transcripción de ApoA-1 es enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, hipercolesterolemia, síndrome metabólico o enfermedad de Alzheimer;
- (b) el trastorno metabólico se selecciona entre la inflamación asociada a obesidad, diabetes tipo II y resistencia a la insulina; o
- 35 (c) el virus asociado con el cáncer se selecciona del virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), virus del papiloma humano (VPH), poliomavirus Merkel celular y citomegalovirus humano (CMV).
- 40 21. Un método de anticoncepción masculina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.