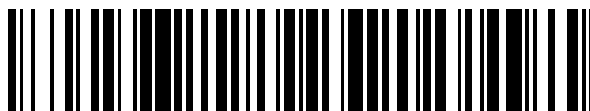


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 452**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2013 PCT/US2013/072044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15080707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2013 E 13802824 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3074389**

54 Título: **Derivados de quinolina como inhibidores del bromodominio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2020**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BABA OGLU, KERIM;**  
**CORKEY, BRITTON KENNETH;**  
**JIANG, ROBERT H.;**  
**SPERANDIO, DAVID y**  
**YANG, HAI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 750 452 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).

**DESCRIPCION**

Derivados de quinolina como inhibidores del bromodominio

## 5 CAMPO

Esta solicitud se refiere a compuestos químicos que pueden actuar como inhibidores de, o que pueden modular de otro modo la actividad de, una proteína que contiene bromodominio, incluyendo la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4), y a composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, y métodos de uso y elaboración de tales compuestos.

## ANTECEDENTES

La familia de proteínas bromodominio y extraterminal (BET) (proteínas BET) son lectores del código epigenético que combinan la acetilación de los residuos de lisina en las histonas con cambios en la estructura de la cromatina y la expresión génica. La familia BET incluye BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT, todos los cuales se expresan ampliamente en varios tejidos, con la excepción de BRDT, cuya expresión está restringida a los testículos. Ver Wu, S.Y. & Chiang, C.M., *J. Biol. Chem.*, 282:13141-13145 (2007). Cada miembro de la familia BET contiene bromodominios en tándem en las regiones N-terminales que se unen específicamente a los residuos de lisina acetilada en las histonas H3 y H4. Una vez unidas a las histonas, las proteínas BET reclutan complejos de proteínas que modulan la transcripción génica ya sea directamente, como activadores o represores transcripcionales, o indirectamente, como complejos de remodelación de la cromatina. La BRD4 es el miembro mejor estudiado de la familia BET y se sabe que reconoce preferentemente las marcas epigenéticas de la histona H4 tetra-acetilada. Ver Wu, S.Y. & Chiang, C.M., *J. Biol. Chem.*, 282:13141-13145 (2007). BRD4 recluta el complejo p-TEFb a los nucleosomas, que a su vez fosforilan la cola C-terminal de la ARN polimerasa II y aumenta el alargamiento transcripcional de los genes colindantes. Ver Yang, Z., et al., *Mol. Cell Biol.*, 28: 967-976 (2008); Urano, E., et al., *FEBS Lett.*, 582: 4053-4058 (2008).

El código epigenético, incluyendo la acetilación de histonas, está muy perturbado en muchos estados de enfermedad patológicos, lo que da como resultado la expresión aberrante de genes que controlan el destino celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular y los procesos inflamatorios. Ver, por ejemplo, Cohen, I., et al., *Genes Cancer*, 2: 631-647 (2011); Brooks, W.H., et al., *J. Autoimmun.*, 34: J207-219 (2010); Wierda, R.J., et al., *J. Cell Mol. Med.*, 14: 1225-1240 (2010); Shirodkar, A.V. & Marsden, P.A., *Curr. Opin. Cardiol.*, 26: 209-215 (2011); Villeneuve, L.M., et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 38: 401-409 (2011). Las proteínas de BET incluyendo la BRD4 se han identificado como mediadores importantes de perfiles de expresión génica alterados que se encuentran en numerosas enfermedades incluyendo cáncer, diabetes, obesidad, aterosclerosis, trastornos cardiovasculares y renales, e infección viral. Ver Muller, S., et al., *Expert Rev. Mol. Med.*, 13: e29 (2011); Zhou, M., et al., *J. Virol.*, 83: 1036-1044 (2009); Chung, C.W., et al., *J. Med. Chem.*, 54: 3827-3838 (2011). Por lo tanto, se necesitan inhibidores y moduladores de las proteínas BET, incluyendo la BRD4.

La WO 2013/027168 divulga compuestos que se afirma que son útiles como inhibidores del bromodominio, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar enfermedades o trastornos que dependen del bromodominio.

## 45 SUMARIO

En la presente se describen compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden inhibir la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4). También se proporcionan composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, y kits que incluyen los compuestos, así como métodos de uso y elaboración de los compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por BRD4.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IC

55

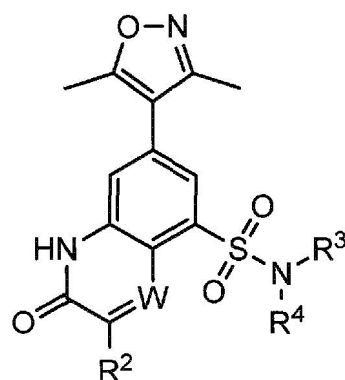
60

65

5

10

15



Formula IC

en donde:

20

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, carboxilo, C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, OR<sup>2c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heteroarilo C<sub>3-12</sub> sustituido o no sustituido;

25

en donde cada R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido; o R<sup>a</sup> y R<sup>2b</sup> y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido o heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido; en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido o el heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

30

W es N o CR<sup>w</sup>;

35

en donde R<sup>w</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido y alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

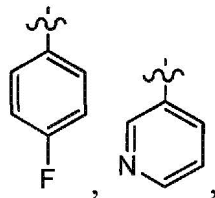
R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

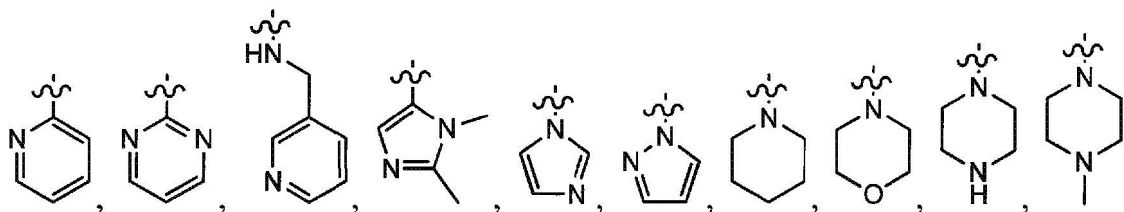
La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de : hidrógeno, bromo, ciano, amino no sustituido,

45



50

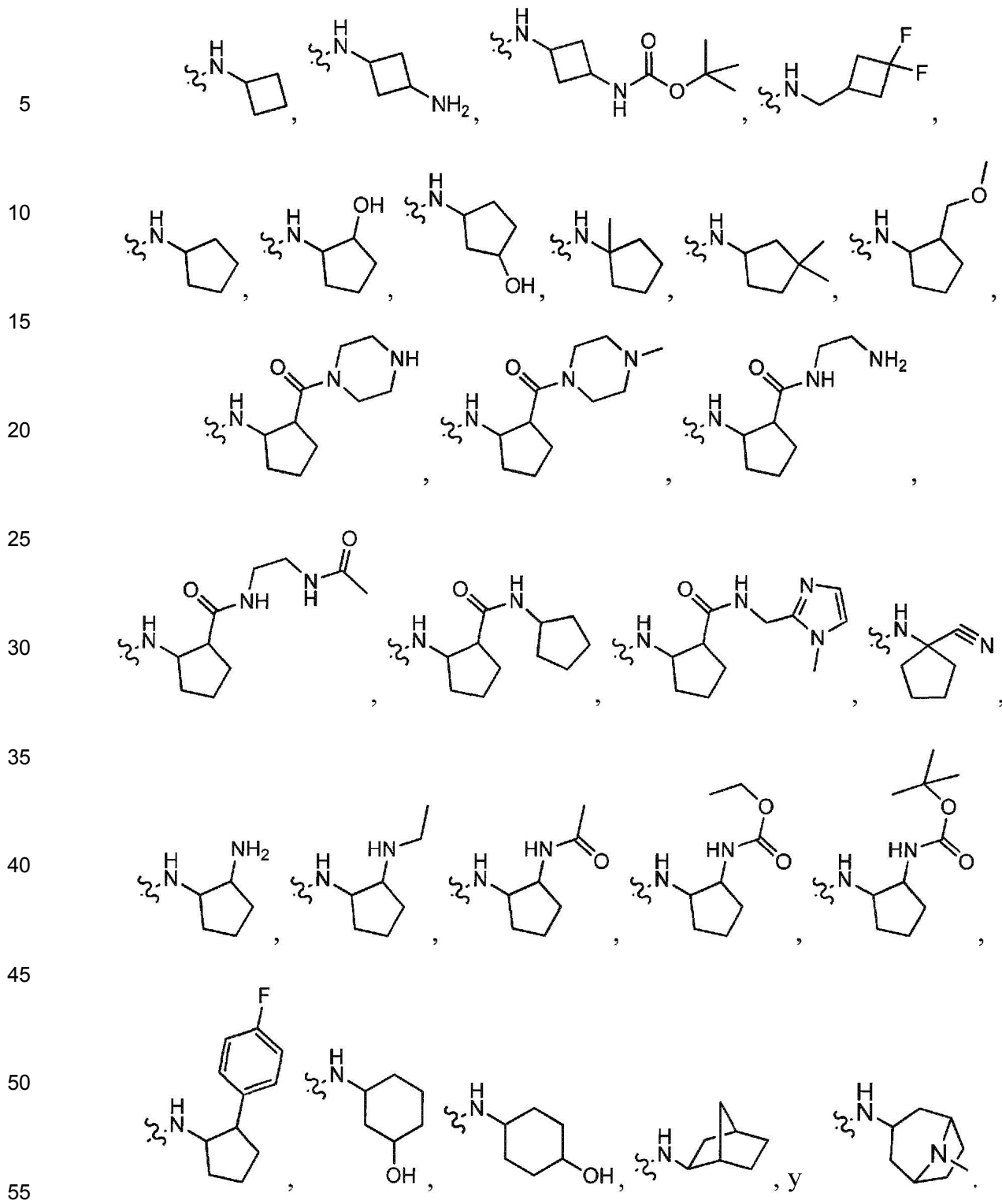
55



60

65





La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es CR<sup>w</sup>, en donde R<sup>w</sup> es hidrógeno.

La presente invención proporciona además un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 6.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo; y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de portadores, adyuvantes, y excipientes.

5 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de acuerdo con el primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de un bromodominio en un sujeto.

10 La presente invención proporciona además el compuesto para el uso de acuerdo con el tercer aspecto, en donde el bromodominio es la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4).

La presente invención proporciona además el compuesto para el uso de acuerdo con el tercer aspecto, en donde la enfermedad o afección es un tumor sólido.

15 La presente invención proporciona además el compuesto para el uso de acuerdo con el tercer aspecto, en donde la enfermedad o afección es un linfoma.

La presente invención proporciona además el compuesto para el uso de acuerdo con el tercer aspecto, en donde el sujeto es un humano.

20 La presente invención proporciona además el compuesto para el uso de acuerdo con el tercer aspecto, en donde el compuesto se administra por vía oral.

25 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección vírica u obesidad. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección se elige de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluida la diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasias y tumores sólidos. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es la leucemia. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una neoplasia. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es un linfoma. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es un tumor sólido. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es un tumor sólido de colon, recto, próstata, pulmón, páncreas, hígado, riñón, cervix, estómago, ovarios, mama, piel, cerebro o sistema nervioso central (incluyendo un neuroblastoma o un glioblastoma). En algunas realizaciones, el linfoma es linfoma difuso de células B grandes. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, nasal u oral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral.

40 También se divulga un método para inhibir un bromodominio, que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que responde a la inhibición del bromodominio.

50 También se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente.

55 También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada o una bolsa intravenosa.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 La siguiente descripción expone métodos y parámetros ejemplares. Sin embargo, debe reconocerse que no se pretende que dicha descripción sea una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

65 Como se usa en la presente, cuando cualquier variable se produce más de una vez en una fórmula

química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado habitual de "un" y "el" en las patentes, la referencia, por ejemplo, a "una" proteína o "la" proteína incluye una o más proteínas.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan generalmente el significado que se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

10 Se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH2 está unido a través del átomo de carbono.

Una línea discontinua indica un enlace opcional.

15 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada ramificada o no ramificada monorradical. En algunas realizaciones, los grupos alquilo pueden tener de 1 a 20 átomos de carbono (un alquilo C<sub>1-20</sub> o un alquilo C<sub>1-C20</sub>), o de 1 a 8 átomos de carbono (un alquilo C<sub>1-8</sub> o un alquilo C<sub>1-C8</sub>), o de 1 a 4 carbonos átomos (un alquilo C<sub>1-4</sub> o un alquilo C<sub>1-C4</sub>). Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos estén abarcados y descritos; así, por ejemplo, se entiende que "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo; "propilo" incluye n-propilo e iso-propilo. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo y tetradecilo.

25 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, los grupos alquilo pueden tener de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, o 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente. Los sustituyentes adecuados del grupo alquilo pueden incluir, por ejemplo, alquenilo (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-C6</sub>), alquinilo (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-C6</sub>), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-C6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>), cicloalquenilo (por ejemplo, cicloalquenilo C<sub>3-C8</sub>), acilo, amino, azido, ciano, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-C4</sub>), hidroxilo, oxo, carboxi, tiol, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterocicloalquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertas realizaciones, los sustituyentes de un grupo alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y tales sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-C6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>3-C8</sub>), arilo (por ejemplo, arilo C<sub>6-C10</sub>), heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo de 8 a 10 miembros), halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-C4</sub>), hidroxilo, amino, oxo, alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-C6</sub>), y carboxi. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo alcoxi, y dicho grupo alcoxi puede estar adicionalmente sustituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo,



) o un grupo amino (por ejemplo,



).

60 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburos saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de anillo de carbono (es decir, cicloalquilo C<sub>3-20</sub>), o de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>), o de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>). El cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo también puede incluir grupos de anillo saturados en puente y confinados, como norbornano y biciclo[3.1.0]hexano.

65

En otras realizaciones, el cicloalquilo también puede incluir espirociclos, que incluyen, por ejemplo, espiro[2.4]heptano.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburos saturado, que tiene el número especificado de átomos de anillo, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C<sub>3-20</sub>), o de 3 a 12 átomos en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>), o de 3 a 8 átomos en el anillo (es decir, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>). En otras realizaciones, el heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno en por lo menos un anillo. En ciertas realizaciones, el heteroátomo se selecciona de nitrógeno u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo pueden incluir pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. En ciertas realizaciones, el heterocicloalquilo también puede incluir grupos de anillos saturados en puente y confinados como azabiciclo[3.2.1]octanilo. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo también puede incluir espirociclos.

"Alqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburos insaturado que tiene por lo menos un sitio de insaturación olefínica (es decir, que tiene por lo menos una fracción de la fórmula C=C). En algunas realizaciones, el alqueno tiene de 2 a 8 átomos de carbono (alqueno C<sub>2-8</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub>), de 2 a 6 átomos de carbono (alqueno C<sub>2-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>), o de 2 a 4 átomos de carbono (alqueno C<sub>2-4</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>), o 2 o 3 átomos de carbono (alqueno C<sub>2-3</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub>). Los ejemplos de grupos alqueno pueden incluir etenilo (o vinilo, es decir, -CH=CH<sub>2</sub>), 1-propileno (o alilo, es decir, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), e isopropileno (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>).

"Cicloalqueno" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburos no aromático que tiene por lo menos un punto de insaturación y 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,3,-dienilo y cicloheptenilo. En algunas realizaciones, el alqueno puede tener de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, o 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente. Los sustituyentes adecuados del grupo alqueno pueden incluir, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), cicloalqueno (por ejemplo, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>), acilo, amino, azido, ciano, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, carboxi, tiol, arilo (por ejemplo, arilo C<sub>6-10</sub>), ariloxi (por ejemplo, ariloxi C<sub>6-10</sub>), heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo C<sub>6-10</sub>), heteroariloxi (por ejemplo, heteroariloxi C<sub>6-10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterocicloalquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertas realizaciones, los sustituyentes de un grupo alqueno pueden estar además sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y tales sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>), arilo (por ejemplo, arilo C<sub>6-10</sub>), heteroarilo de 8 a 10 miembros, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, amino, oxo, alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>) y carboxi. Por ejemplo, un grupo alqueno puede estar sustituido con un grupo alcoxi, y dicho grupo alcoxi puede estar adicionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo amino.

"Alquino" se refiere a un grupo de hidrocarburos insaturado que tiene por lo menos un sitio de insaturación acetilénica (es decir, que tiene por lo menos una fracción de la fórmula C≡C). En algunas realizaciones, el alquino tiene de 2 a 8 átomos de carbono (alquino C<sub>2-8</sub> o alquino C<sub>2-8</sub>), o de 2 a 6 átomos de carbono (alquino C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>), o de 2 a 4 átomos de carbono (alquino C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub>), o de 2 a 3 átomos de carbono (alquino C<sub>2-3</sub> o alquino C<sub>2-3</sub>). En algunas realizaciones, los grupos alquino pueden tener de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, o 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente. Los sustituyentes adecuados del grupo alquino pueden incluir, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), cicloalqueno (por ejemplo, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>), acilo, amino, azido, ciano, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, oxo, carboxi, tiol, arilo (por ejemplo, arilo C<sub>6-10</sub>), ariloxi, heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo C<sub>6-10</sub>), heteroariloxi (por ejemplo, heteroariloxi C<sub>6-10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterocicloalquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertas realizaciones, los sustituyentes de un grupo alquino pueden estar sustituido adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y tales sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>), heterocicloalquilo (por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>), arilo (por ejemplo, arilo C<sub>6-10</sub>), heteroarilo de 8 a 10 miembros, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, amino, oxo, alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>) y carboxi. Por ejemplo, un grupo alquino puede estar sustituido con un grupo alcoxi, y dicho grupo alcoxi puede estar adicionalmente sustituido con hidroxilo o amino.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, bromo, cloro y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno. Cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él usando un prefijo correspondiente al número de fracciones de



halógeno unidas. Por ejemplo, dihaloarilo, dihaloalquilo y trihaloarilo se refieren a arilo y alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo. En algunas realizaciones, los grupos haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (un haloalquilo C<sub>1-20</sub> o un haloalquilo C<sub>1-C20</sub>), o de 1 a 8 átomos de carbono (un haloalquilo C<sub>1-8</sub> o un haloalquilo C<sub>1-C8</sub>), de 1 a 6 carbonos (un haloalquilo C<sub>1-6</sub> o un haloalquilo C<sub>1-C6</sub>), de 1 a 4 carbonos (un haloalquilo C<sub>1-4</sub> o un haloalquilo C<sub>1-C4</sub>), o de 1 a 3 átomos de carbono (un haloalquilo C<sub>1-3</sub> o un haloalquilo C<sub>1-C3</sub>), en el que uno o más átomos de hidrógeno de la cadena de alquilo están sustituidos con un halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo pueden incluir -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. Un grupo alquilo en el que cada átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo halo se denomina "perhaloalquilo". Un ejemplo de un grupo perhaloalquilo es el trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>). De manera similar, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno en el hidrocarburo que forma la fracción alquilo del grupo alcoxi. Los grupos haloalcoxi pueden tener de 1 a 20 carbonos (un haloalcoxi C<sub>1-20</sub> o un haloalcoxi C<sub>1-C20</sub>), o de 1 a 8 carbonos (un haloalcoxi C<sub>1-8</sub> o un haloalcoxi C<sub>1-C8</sub>), de 1 a 6 carbonos (un haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o un haloalcoxi C<sub>1-C6</sub>), de 1 a 4 carbonos (un haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o un haloalcoxi C<sub>1-C4</sub>), o de 1 a 3 carbonos (un haloalcoxi C<sub>1-3</sub> o un haloalcoxi C<sub>1-C3</sub>). Los ejemplos de un grupo haloalcoxi incluyen difluorometoxi (-OCHF<sub>2</sub>) o trifluorometoxi (-OCF<sub>3</sub>).

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR, donde R es alquilo unido a través del puente de oxígeno. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido, incluyendo, por ejemplo, -O-(alquilo sustituido), en donde "alquilo sustituido" es como se describe en la presente.

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados (fusionados). En ciertas realizaciones, el ariilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo C<sub>3-20</sub>), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo C<sub>3-12</sub>), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo C<sub>3-8</sub>), o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, ariilo C<sub>6-10</sub>). Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, bifenilo, fluorenilo, naftilo y antrilo. En ciertas realizaciones, si uno o más grupos ariilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático con un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre dentro de por lo menos un anillo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene 3 a 20 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C<sub>3-20</sub>), de 3 a 12 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C<sub>3-12</sub>), de 3 a 8 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C<sub>3-8</sub>), o de 6 a 10 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo C<sub>6-10</sub>). En otras realizaciones, el heteroarilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 o 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre en por lo menos un anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, y pirazolilo.

Los términos "cicloalquilo sustituido", "heterocicloalquilo sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" se refieren a un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo ariilo y un grupo heteroarilo, respectivamente, que tienen uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, el cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariilo y heteroarilo pueden tener de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, o 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente. Los sustituyentes adecuados de los grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariilo y heteroarilo pueden incluir, por ejemplo, alquilo C<sub>1-C6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-C6</sub>), alquenilo (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-C6</sub>), alquinilo (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-C6</sub>), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-C6</sub>), cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>), cicloalquenilo (por ejemplo, cicloalquenilo C<sub>3-C8</sub>), acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-C4</sub>), hidroxilo, oxo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, ariilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonil amino, heteroariloxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcoxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. En ciertas realizaciones, los sustituyentes de un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariilo o heteroarilo pueden estar sustituidos adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y dichos sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, amino, oxo, alcoxi y carboxi.

"Amino" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NHR o -NRR, en donde cada R puede elegirse independientemente de, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, acilo, aminocarbonilo, ariilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo y sulfonilo, siempre que solo uno de R pueda ser hidroxilo. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del grupo amino pueden estar sustituidos adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y dichos sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariilo, heteroarilo, carboxi, hidroxilo, oxo, alcoxilo y amino.

"Isoxazolilo sustituido" y "pirazolilo sustituido" se refieren, respectivamente, a grupos isoxazolilo y pirazolilo sustituidos con 1 o 2 sustituyentes. En algunas realizaciones, los sustituyentes para isoxazolilo y pirazolilo pueden incluir, por ejemplo, alquilo C<sub>1-C6</sub>, alcoxi C<sub>1-C6</sub>, haloalquilo C<sub>1-C6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-C6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-C6</sub>, hidroxialcoxi

$C_1-C_6$ ,  $-CH_2$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ - alquilo  $C_1-C_6$ , y  $-C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)NRR$  donde cada R puede ser independientemente cualquiera de los sustituyentes para el amino sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Ester" se refiere al grupo  $-C(O)OR$ , donde R puede ser alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En ciertas realizaciones, los grupos R pueden estar sustituidos adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y dichos sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, oxo y amino.

"Acilo" denota un grupo  $-C(O)R$ ; "acilamino" se refiere al grupo  $-NRC(O)R$ ; y "aciloxi" se refiere al grupo  $-OC(O)R$ . En algunas realizaciones, R en cada caso puede ser independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. En ciertas realizaciones, los grupos R pueden estar sustituidos adicionalmente con 1 de a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y tales sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, oxo y amino.

"Carbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)$ , que también puede expresarse como  $-C=O$ .

"Oxo" se refiere a la fracción  $=O$ .

"Ciano" se refiere al grupo  $-CN$ .

"Nitro" se refiere al grupo  $-NO_2$ .

"Sulfonilo" se refiere a  $-SO_2R$  donde R puede elegirse de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo. En ciertas realizaciones, los grupos R pueden estar sustituidos adicionalmente con de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente, y tales sustituyentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, oxo y amino.

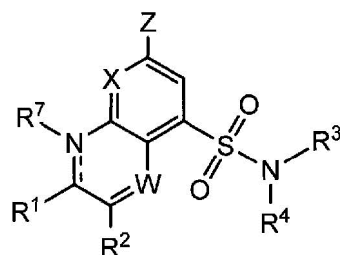
"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un único átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo fusionado en el grupo sustituido. Se pretende que una fracción que carece del término "sustituido" sea una fracción no sustituido.

Se entiende que los intervalos de los números en un grupo como se define en la presente incluyen específicamente todos los números enteros en el intervalo dado. Los ejemplos incluyen los intervalos de números proporcionados para términos como "sustituyentes", "heteroátomos", "carbonos", "átomos de carbono", "átomos del anillo", "átomos de carbono del anillo" y "átomos del anillo de carbono". Los intervalos de 1 a 3 incluyen 1, 2 o 3 miembros; de 1 a 4 incluye 1, 2, 3 o 4 miembros; de 1 a 5 incluye 1, 2, 3, 4 o 5 miembros; de 3 a 8 incluye 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; de 3 a 12 incluye 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros; y de 3 a 20 incluye 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 miembros.

Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden poseer uno o más centros quirales, y pueden producirse como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o como una mezcla de los mismos. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes. Por ejemplo, hay  $2^n$  estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación, todos los cuales se pretende que estén representados por las estructuras de esta memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

En la presente se describe un compuesto de Fórmula I



Formula I

en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, OR<sup>1c</sup>, y oxo;

en donde cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o no sustituido;

o R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, carboxilo, C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, OR<sup>2c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;

en donde cada R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;

o R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido o heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido; en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido o el heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

W es N o CR<sup>w</sup>;

en donde R<sup>w</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, y alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido;

X es N o CR<sup>x</sup>;

en donde R<sup>x</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, y alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, y heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido o heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;

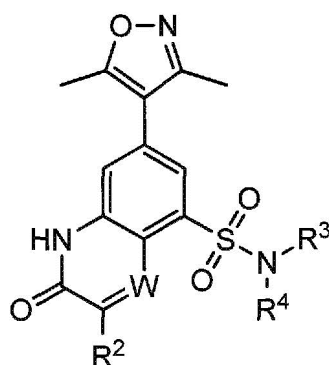
en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido<sub>2</sub> o el heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o está ausente; y

Z se selecciona del grupo que consiste de isoxazolilo no sustituido o sustituido, y pirazolilo no sustituido o sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se ha indicado anteriormente, en el primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IC:



Formula IC

en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, haloalquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^{2a}R^{2b}$ , carboxilo,  $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ ,  $OR^{2c}$ , alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, arilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heteroarilo  $C_{3-12}$  sustituido o no sustituido;

en donde cada  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{2c}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido;

o  $R^a$  y  $R^{2b}$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido o heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido; en donde el heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido o el heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

W es N o  $CR^w$ ;

en donde  $R^w$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido y alcoxi  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido;

$R^3$  es hidrógeno;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo  $C_{1-8}$ , alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-8}$  no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido;

En algunas realizaciones de Fórmula IC,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de:

hidrógeno;

halo;

haloalquilo  $C_{1-4}$ ,

ciano;

$NR^{2a}R^{2b}$ ;

carboxilo;

$C(O)NR^{2a}R^{2b}$ ;

$OR^{2c}$ ;

alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido;

cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido;

cicloalquilo  $C_{3-12}$  sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo y alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido;

heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido;

heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, y cicloalquilo  $C_{3-6}$  no sustituido;

arilo  $C_{3-12}$  no sustituido;

arilo  $C_{3-12}$  sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, y cicloalquilo  $C_{3-6}$  no sustituido;

heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido; y

heteroarilo  $C_{3-12}$  sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido, y cicloalquilo  $C_{3-6}$  no sustituido.

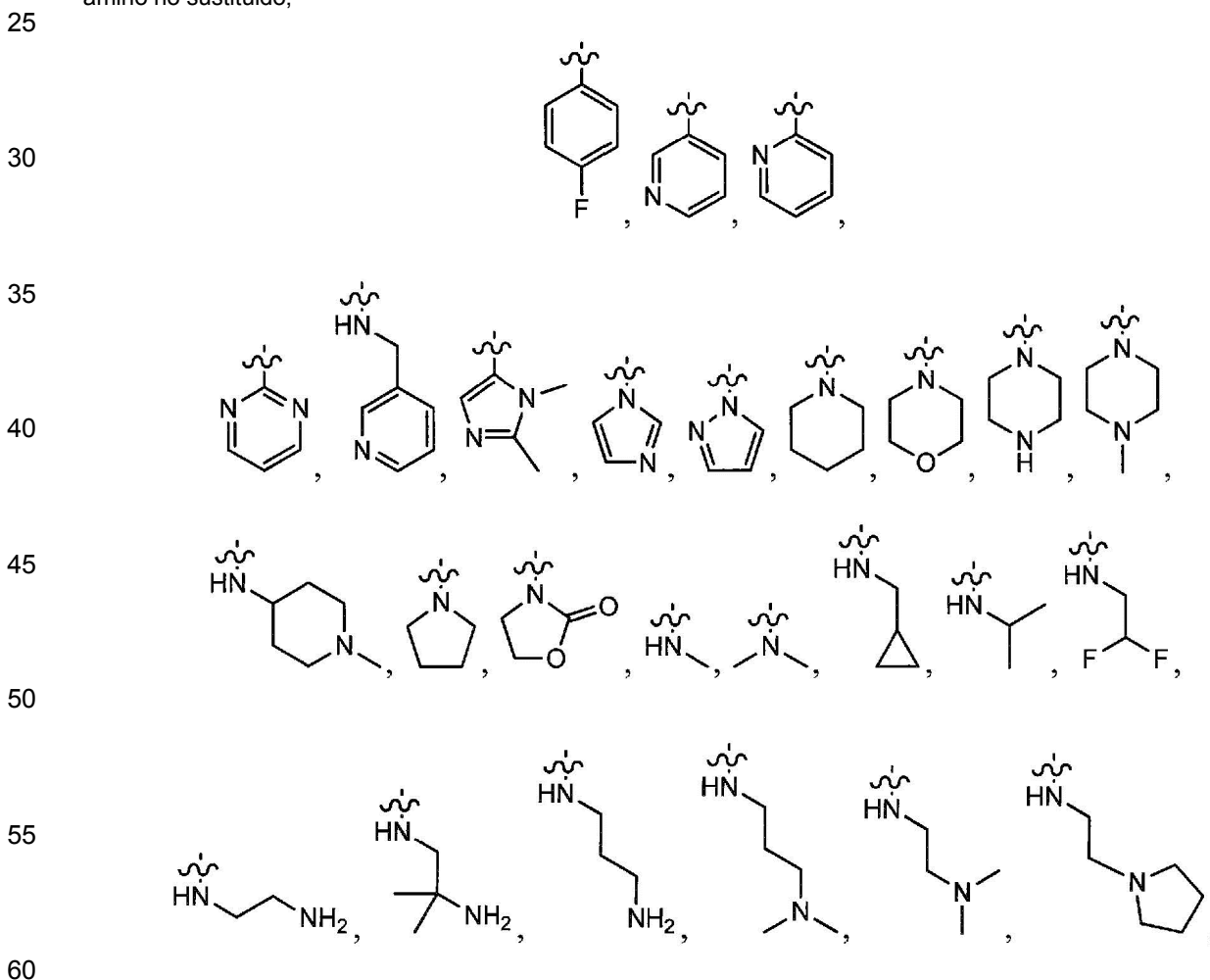
En una realización de Fórmula IC, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

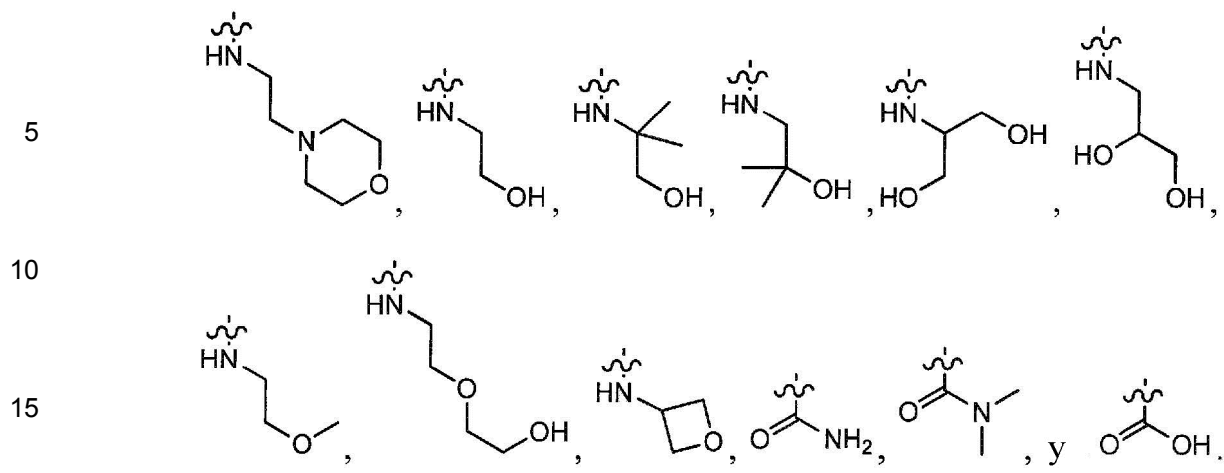
En ciertas realizaciones de Fórmula IC, cada R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de:

- 5 hidrógeno;  
 haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido;  
 10 alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, amino no sustituido o sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido y heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido;  
 cicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido;  
 cicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituidos;  
 15 heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido; y  
 heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituidos.

En otras realizaciones de Fórmula IC, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilo C<sub>3-12</sub>;  
 20 en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o el heteroarilo C<sub>3-12</sub> tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O y N; y  
 en donde el heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o el heteroarilo C<sub>3-12</sub> no está sustituido, o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido y oxo.

En algunas realizaciones de Fórmula IC, R<sup>2</sup> s se selecciona del grupo que consiste de: hidrógeno, bromo, ciano, amino no sustituido,





R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula IC, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido.

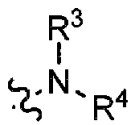
En ciertas realizaciones de Fórmula IC, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de:

- haloalquilo C<sub>1-8</sub>;
- alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido;
- alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, amino no sustituido, hidroxilo, carboxilo, C(O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4c</sup>, NHC(O)OR<sup>4c</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no sustituido o sustituido, y arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido;
- cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido;
- cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, C(O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4c</sup>, NHC(O)OR<sup>4c</sup> y OR<sup>4c</sup>;
- heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> no sustituido;
- heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no sustituido o sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, C(O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4c</sup>, NHC(O)OR<sup>4c</sup> y OR<sup>4c</sup>;
- heteroarilo C<sub>3-12</sub> no sustituido; y
- heteroarilo C<sub>3-12</sub> sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no sustituido o sustituido, arilo C<sub>3-12</sub> no sustituido o sustituido, C(O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4c</sup>, NHC(O)OR<sup>4c</sup> y OR<sup>4c</sup>;

en donde cada R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub> no sustituido o sustituido; o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N o O.

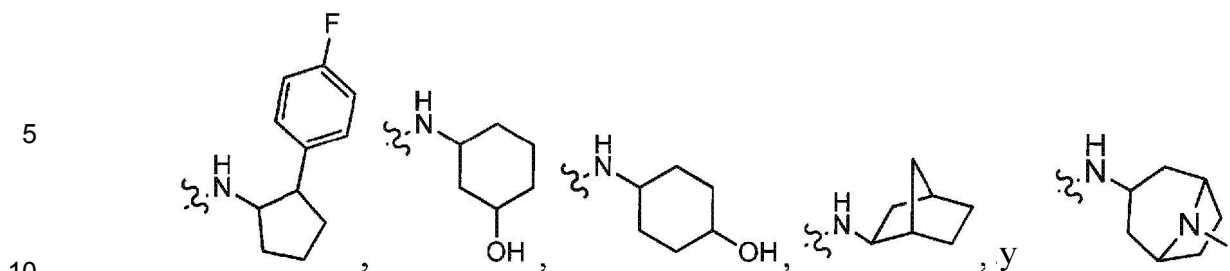
En otras realizaciones de Fórmula IC, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilo no sustituido o sustituido, ciclobutilo no sustituido o sustituido, ciclopentilo no sustituido o sustituido, ciclohexilo no sustituido o sustituido, pirrolidinilo no sustituido o sustituido, bicicloheptanilo no sustituido o sustituido, y azabiciclooctanilo no sustituido o sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula IC,



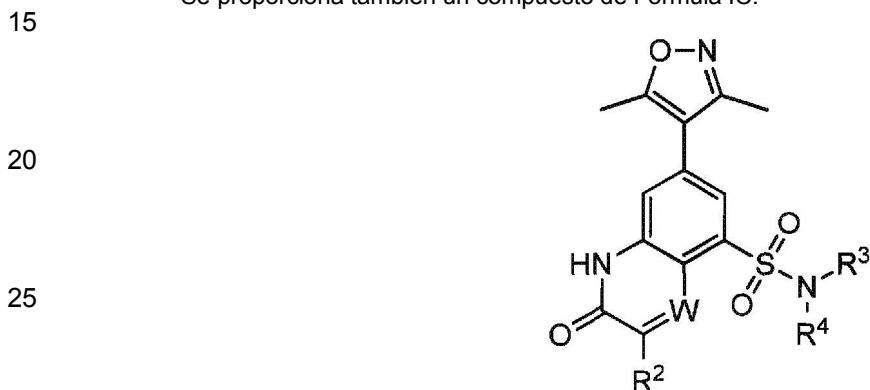
se selecciona del grupo que consiste de





En una realización de Fórmula IC, W es CR<sup>W</sup>, en donde R<sup>W</sup> es hidrógeno.

Se proporciona también un compuesto de Fórmula IC:



30 en donde:

R<sup>2</sup> y W son como se han definido con anterioridad;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

35 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, W es CR<sup>W</sup>, en donde R<sup>W</sup> es hidrógeno.

40 En ciertas realizaciones de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo. En ciertas realizaciones de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o biciclo[2.2.1]heptanilo. En una realización de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopentilo.

En otras realizaciones más de Fórmula IC:

- 45
- a) R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o biciclo[2.2.1]heptanilo;
  - b) R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo;
  - c) R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, o un anillo ciclopentilo; o
  - d) R<sup>4</sup> es ciclopentilo;
- 50

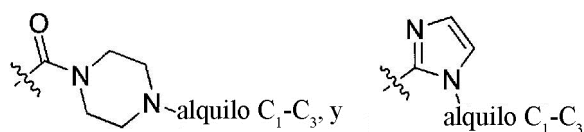
en donde cada anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo está independientemente no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -CN, fenilo sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -NHC(O)-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>),

55



65





10 En otras realizaciones más de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido, ciclohexilo no sustituido, o biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido. En otras realizaciones más de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, ciclopentilo no sustituido o biciclo[2.2.1]heptanilo no sustituido. En una realización de Fórmula IC, R<sup>4</sup> es ciclopentilo no sustituido.

15 Se entiende que cualquier descripción de una variable de Fórmula IC (por ejemplo, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, W, R<sup>w</sup>, X, R<sup>w</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> y Z) puede combinarse con cualquier descripción de cualquier otra variable(s) de Fórmula IC igual que si todas y cada una de las combinaciones se hubiesen enumerado específica e individualmente. Por ejemplo, debe entenderse que cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente para R<sup>4</sup> puede combinarse con cualquier realización para las otras variables de Fórmula IC, lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones se hubiesen enumerado específica e individualmente.

20

Los compuestos representativos de Fórmula IC se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos en la Tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw Ultra 12.0 y debe entenderse que pueden usarse otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los compuestos también pueden nombrarse usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura que son comúnmente reconocidos en el técnica de la química incluyendo, por ejemplo, Chemical Abstract Service (CAS) y International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). La denominación y numeración de los compuestos de la presente divulgación se ilustra con compuestos representativos de Fórmula IC. Los datos biológicos proporcionados en la Tabla 1 se determinaron como se describe en la presente, por ejemplo, en el Ejemplo B1.

25

30

35

40

45

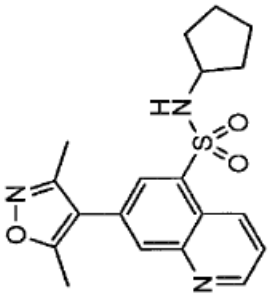
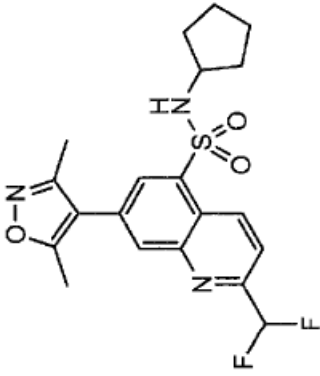
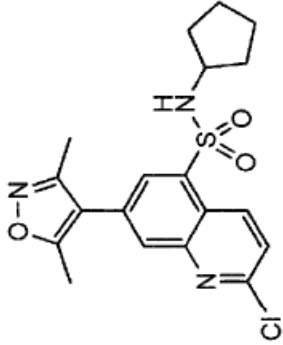
50

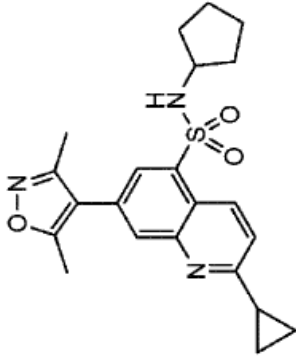
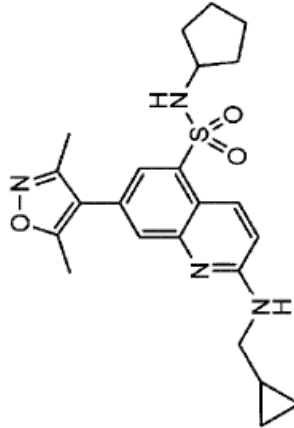
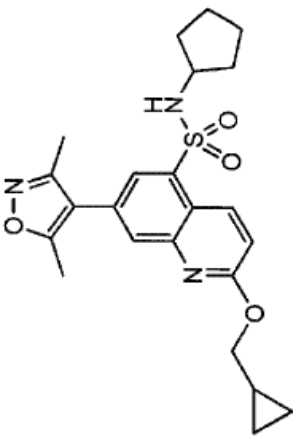
55

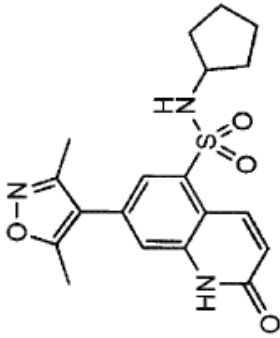
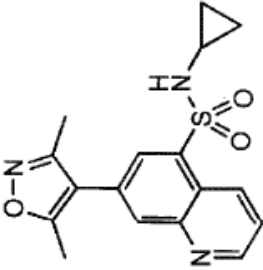
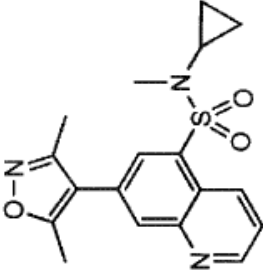
60

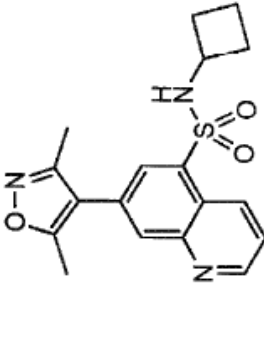
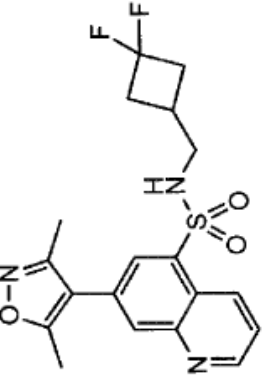
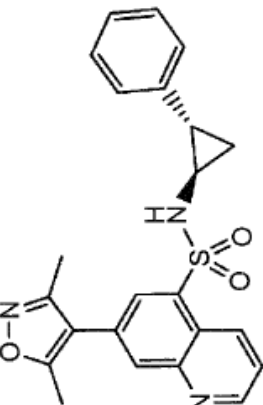
65

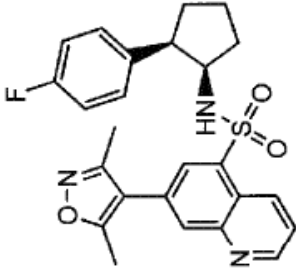
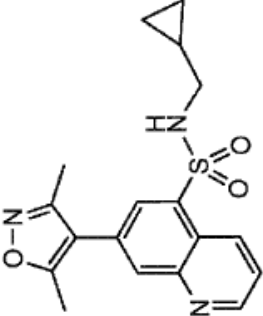
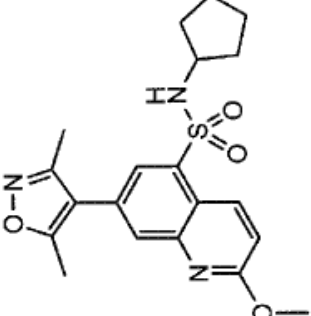
4. Tabla 1. Compuestos representativos (aquellos compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se proporcionan con propósitos comparativos solamente)

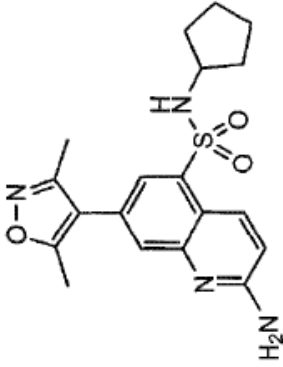
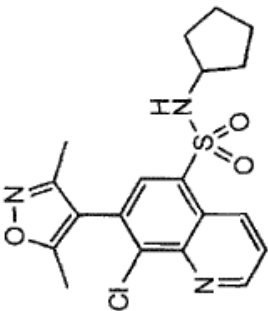
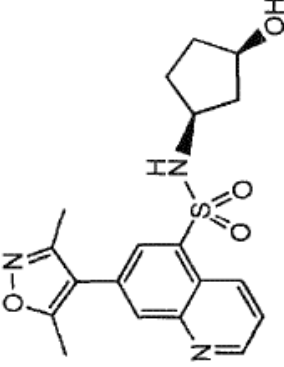
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
1	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		2114	2485
2	N-ciclopentil-2-(difluorometil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		3383	1321
3	2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		1248	2967

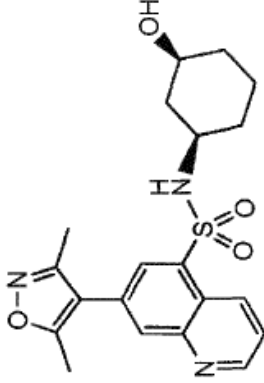
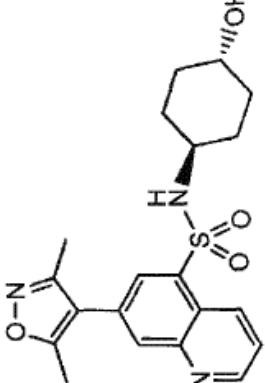
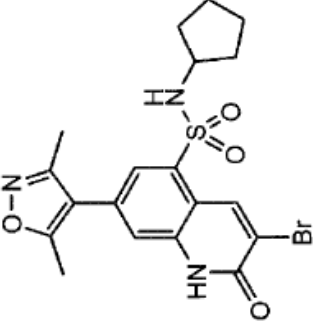
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
4	N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		1445	3495
5	N-ciclopentil-2-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		1063	1464
6	N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		2110	2041

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
7	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1911	1128
8	N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		3948	2248
9	N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metilquinolina-5-sulfonamida		>20000	12548

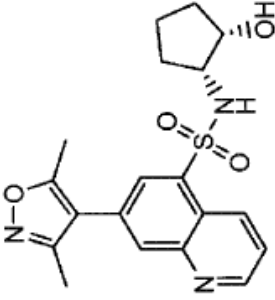
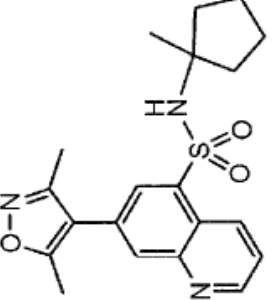
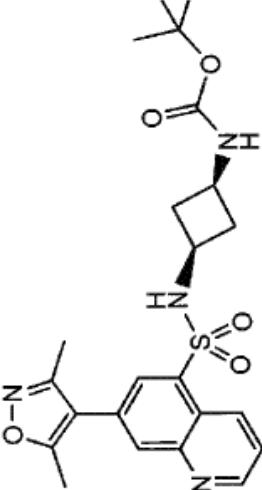
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
10	N-ciclobutil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		3193	2681
11	N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		12778	>20000
12	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)quinolina-5-sulfonamida		15764	>20000

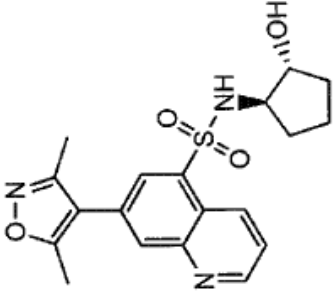
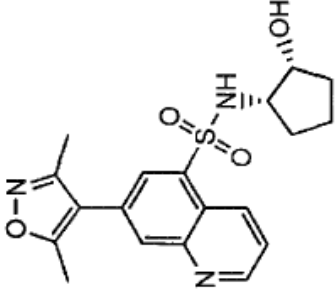
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
13	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		9998	12441
15	N-(ciclopropilmetil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		9426	5903
16	N-(ciclopentil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinolina-5-sulfonamida		3367	6301

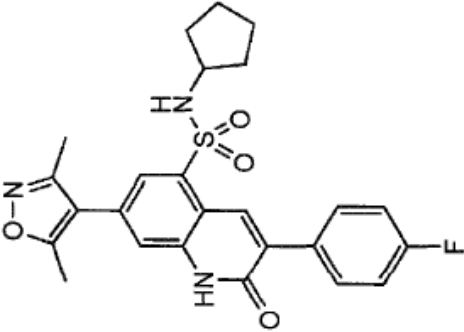
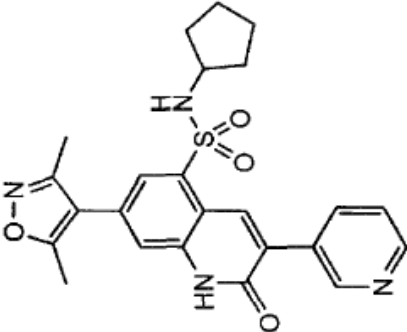
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
17	2-amino-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		885	1108
18	8-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		9147	4258
19	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		16616	7725

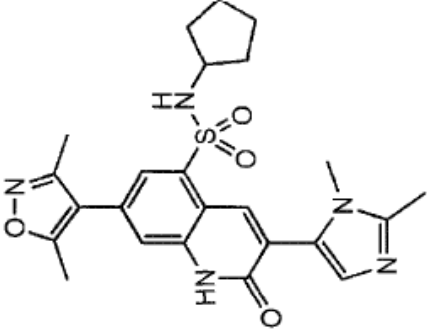
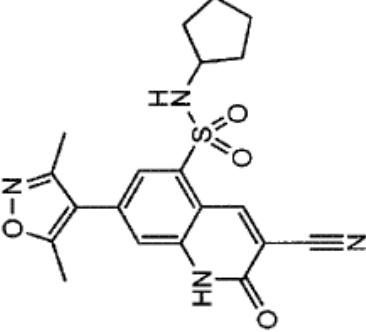
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
20	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)quinolina-5-sulfonamida		5750	4786
21	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)quinolina-5-sulfonamida		10353	17258
22	3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1021	501

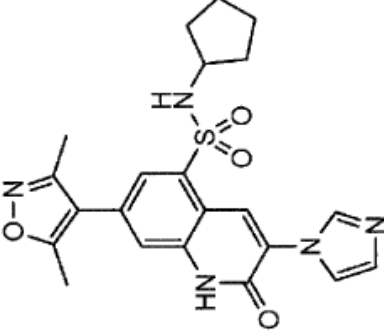
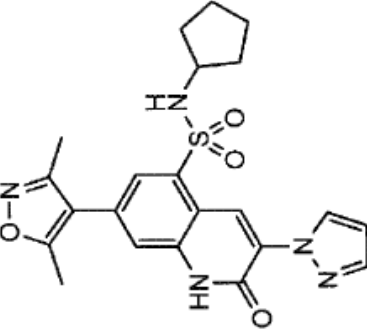


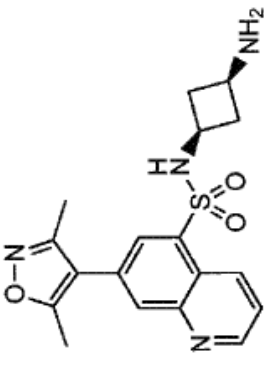
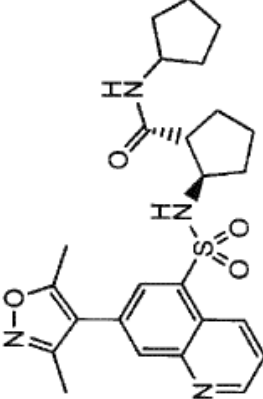
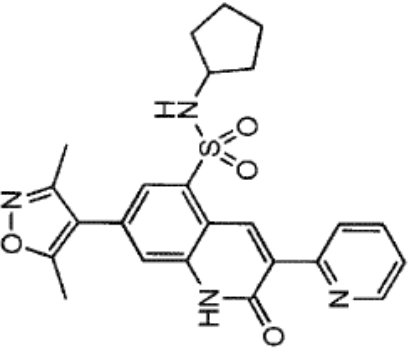
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
23	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		19541	16716
24	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		3547	2115
25	terc-butil ((1s,3s)-3-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclobutil) carbamato		16244	>20000

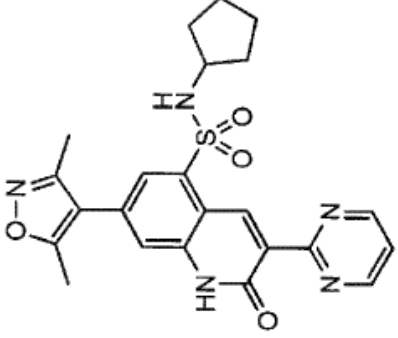
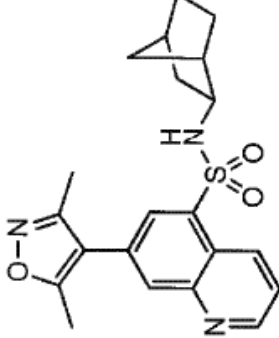
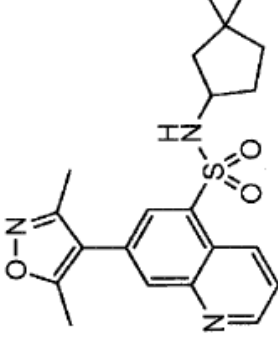
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
26	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		4087	3549
27	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		12461	6795

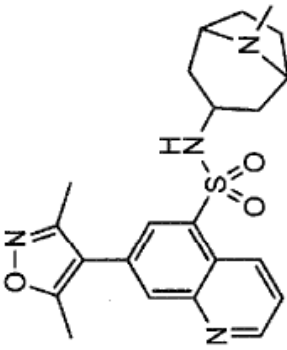
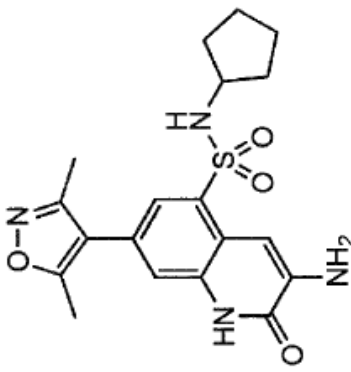
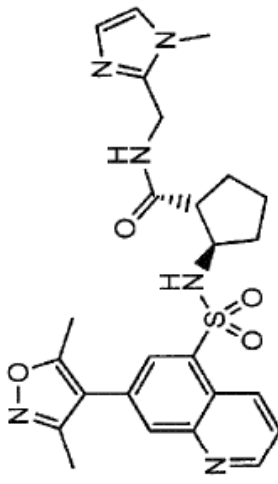
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
28	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		348	555
29	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilsoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		253	241

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
30	N-ciclopentil-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		6399	1704
31	3-ciano-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		867	634

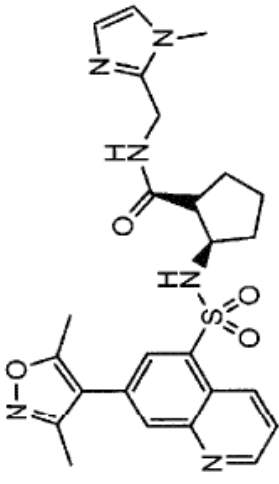
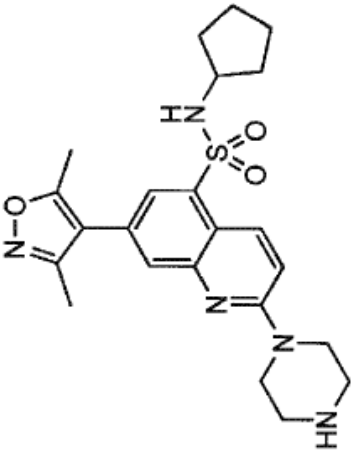
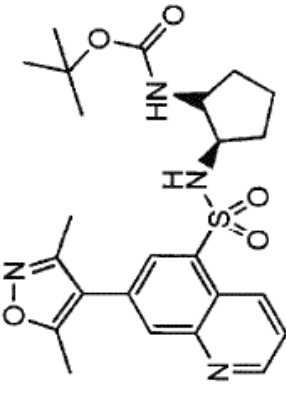
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
32	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		717	519
33	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		760	561

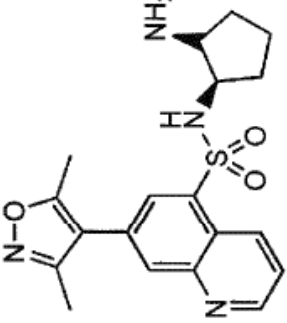
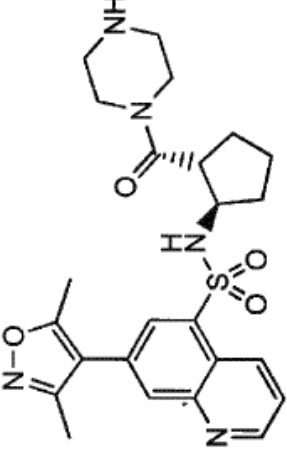
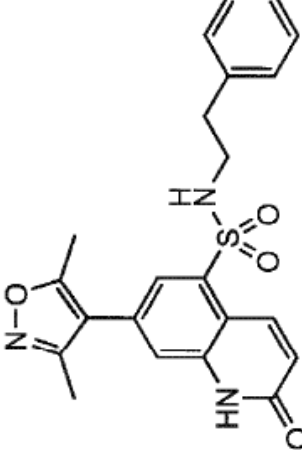
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
34	N-((1S,3S)-3-aminociclobutil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		5475	11124
35	(1R,2R)-N-ciclopentil-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido) ciclopentanocarboxamida		>20000	19673
36	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1452	718

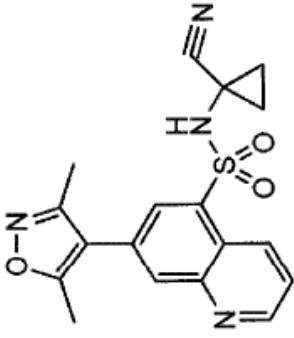
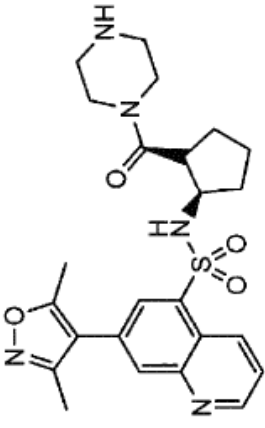
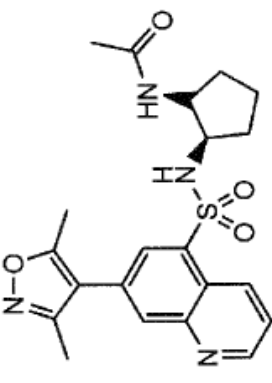
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
37	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		2087	757
38	N-((1S,2S,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		3144	3485
39	N-(3,3-dimetilciclopentil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		5558	13420

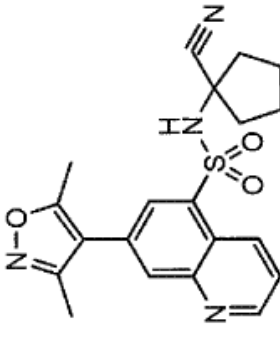
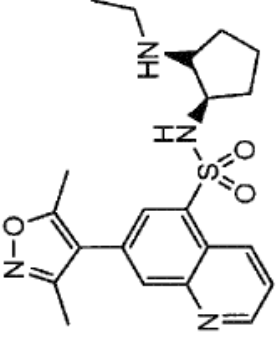
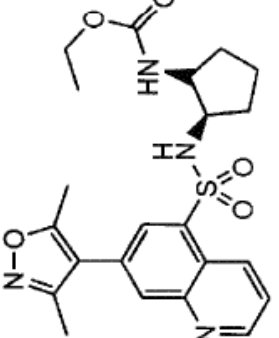
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
40	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinolina-5-sulfonamida		15977	>20000
41	3-amino-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		400	450
42	(1R,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida		16176	6838

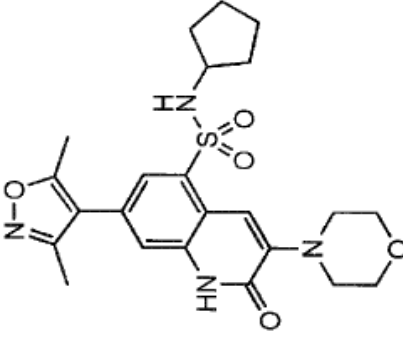
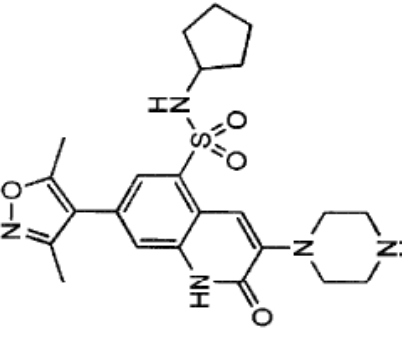


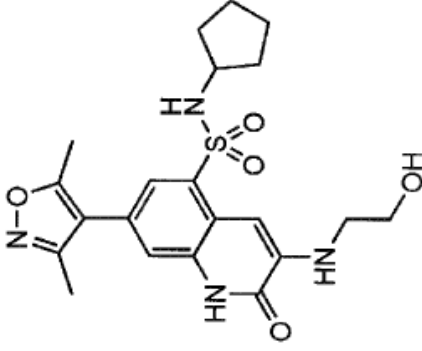
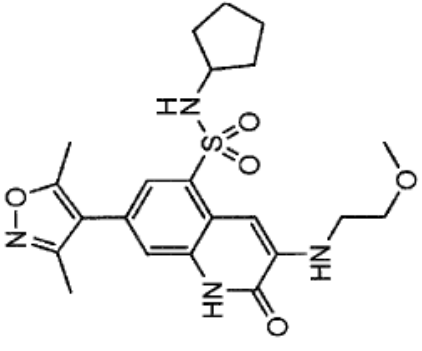
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
43	(1S,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida		>20000	10663
44	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piperazin-1-il)quinolina-5-sulfonamida		799	504
45	terc-butil ((1R,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentil)carbamato		14595	>20000

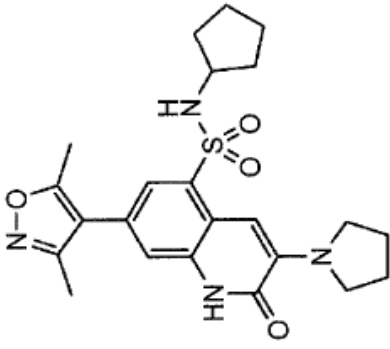
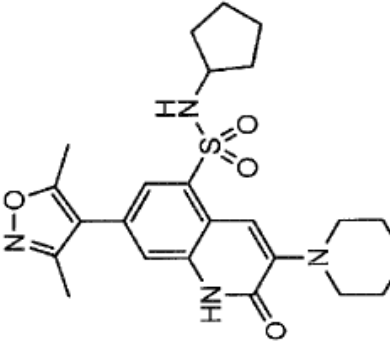
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
46	N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		6424	7831
47	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-(piperazina-1-carbonil)ciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		3162	2269
48	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		>20000	19974

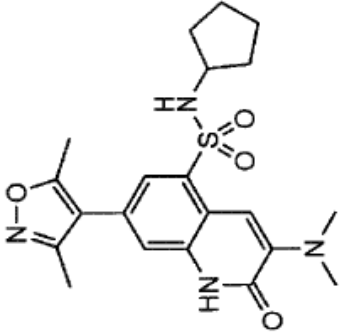
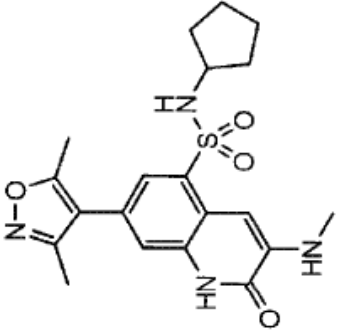
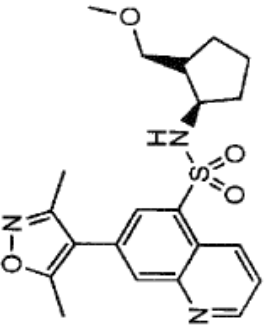
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
49	N-(1-cianociclopropil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		>20000	18794
50	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-(piperazina-1-carbonil)ciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		7169	8127
51	N-((1S,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentil)acetamida		7621	6446

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
52	N-(1-cianociclopentil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		>20000	11718
53	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		>20000	8641
54	etil((1S,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentil)carbamato		5865	7988

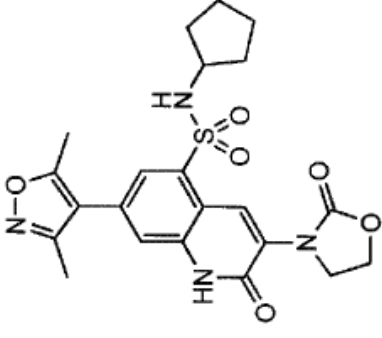
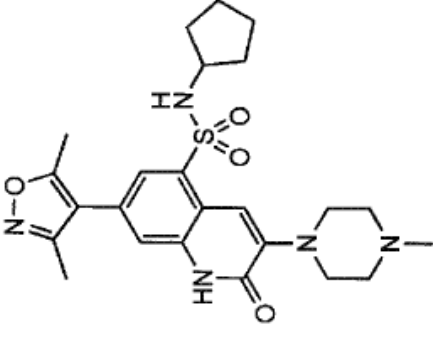
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
55	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-morfolino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1336	726
56	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperazin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		933	611

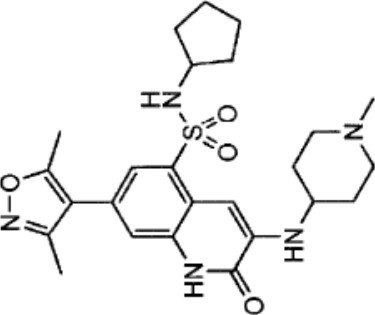
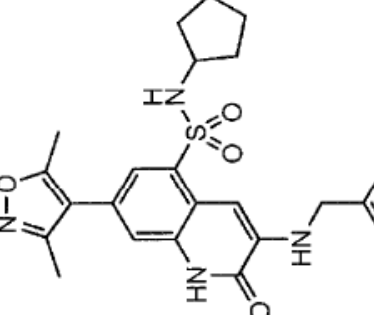
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
57	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		444	477
58	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-metoxi)etil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		313	320

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
59	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		897	866
60	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		2231	1898

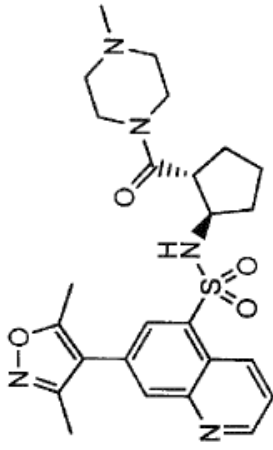
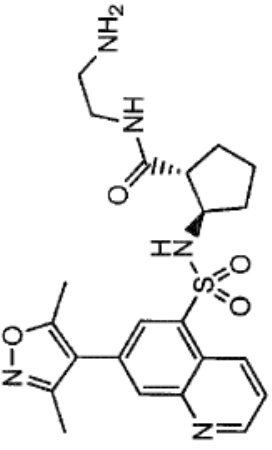
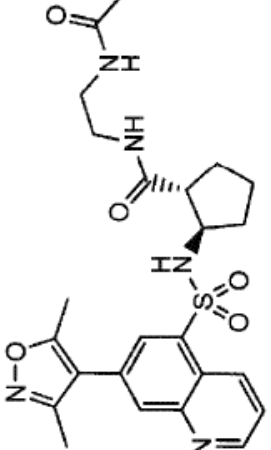
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
61	N-ciclopentil-3-(dimetilamino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1021	645
62	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		850	526
63	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-(metoximetil)ciclo pentil)quinolina-5-sulfonamida		14636	9564

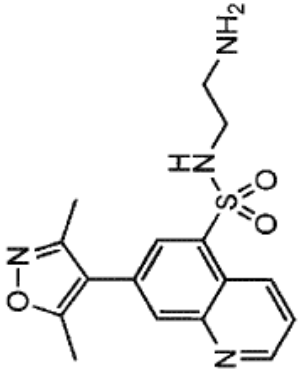
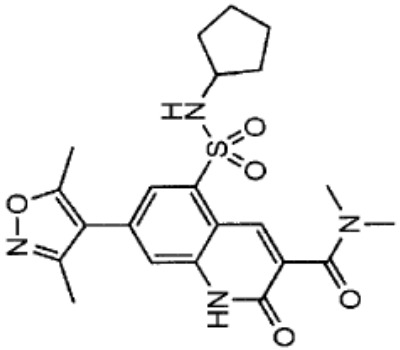


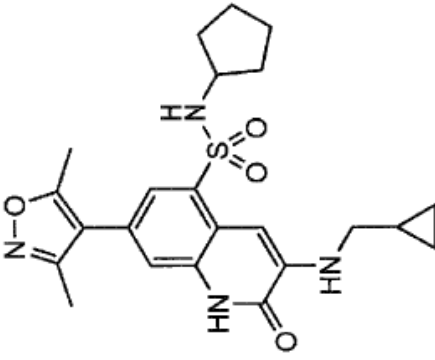
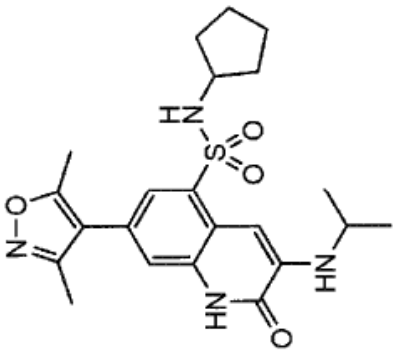
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
64	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(2-oxoxazolidin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		4851	3205
65	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		981	546

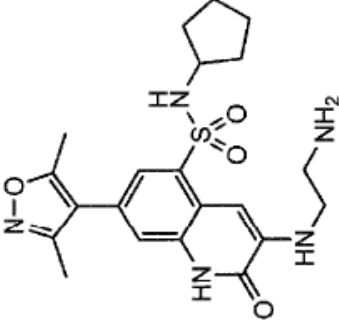
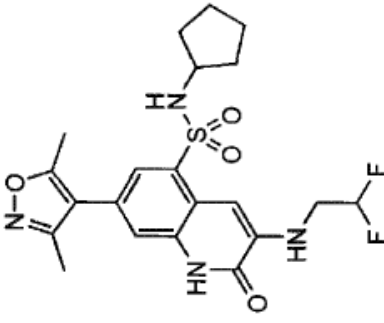
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
66	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		520	421
67	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((piridin-3-ilmetil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		444	404

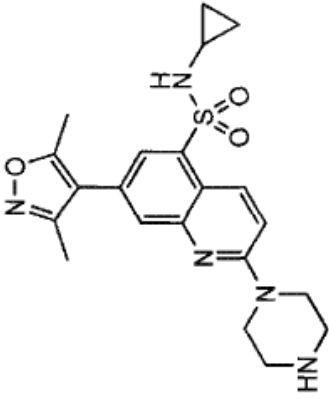
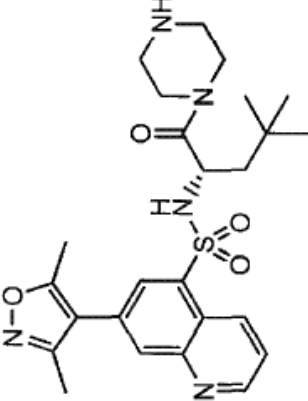
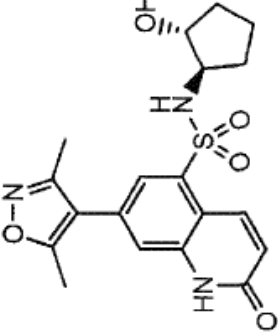
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
68	N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		13811	2917
69	5-(N-ciclopentilsulfamoi)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida		7267	1185
70	5-(N-ciclopentilsulfamoi)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilic acid		8234	1956

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
71	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopentil)quinolina-5-sulfonamida		4894	4149
72	(1R,2R)-N-(2-aminoetil)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxamida		1438	2327
73	(1R,2R)-N-(2-acetamidoetil)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxamida		>20000	16727

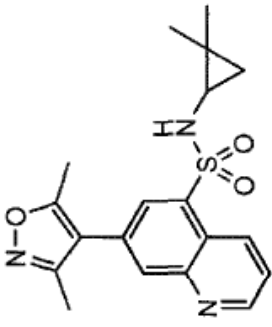
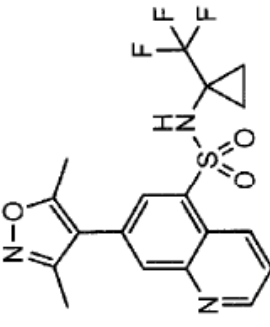
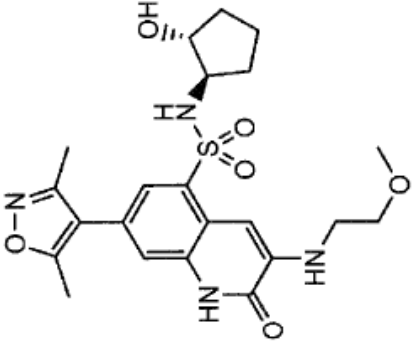
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
74	N-(2-aminoetil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		14100	17456
75	5-(N-cidopentilsulfamoi)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida		10744	8940

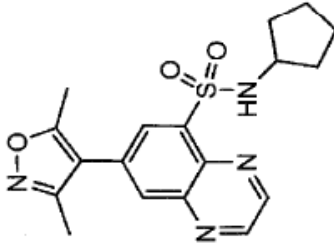
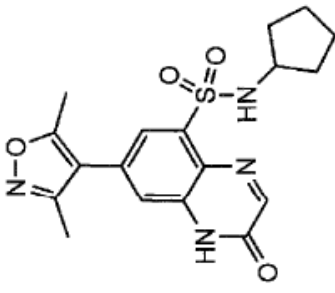
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
76	<p>N-ciclopentil-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		416	497
77	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(isopropilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		896	610

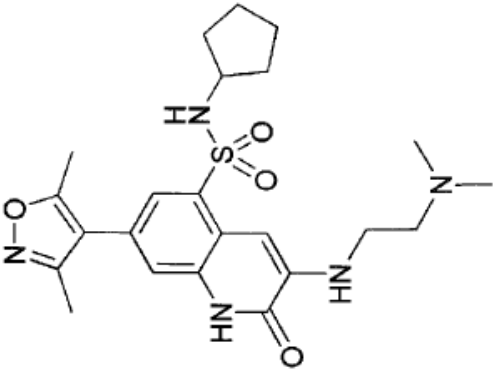
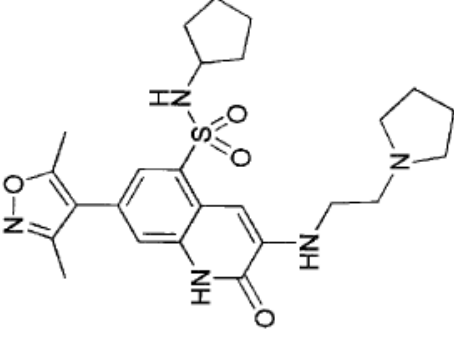
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
78	3-((2-aminoetil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		744	392
79	N-ciclopentil-3-((2,2-difluoroetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1348	607

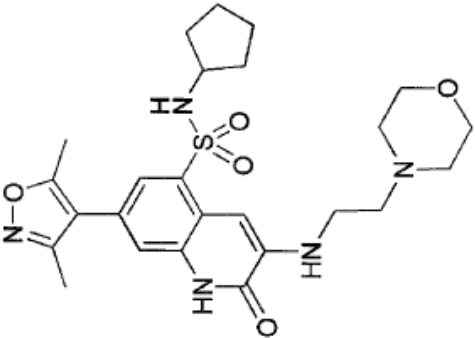
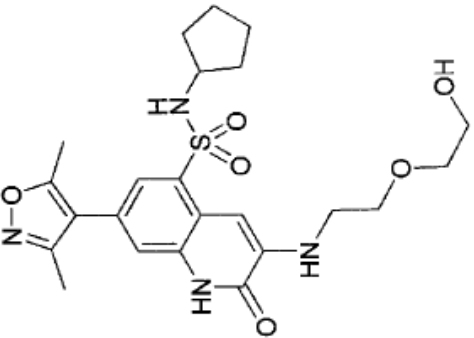
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
80	N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-(piperazin-1-il)quinolina-5-sulfonamida		1734	1386
81	(S)-N-(4,4-dimetil-1-oxo-1-(piperazin-1-il)pentan-2-il)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		13707	>20000
82	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1920	1901

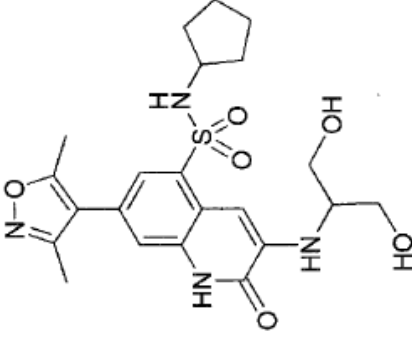
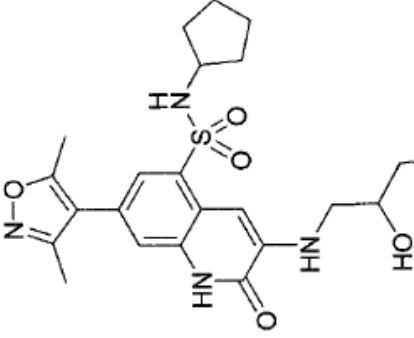


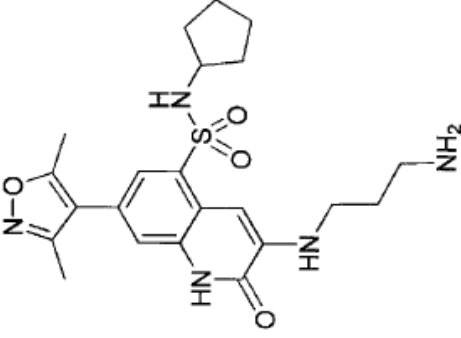
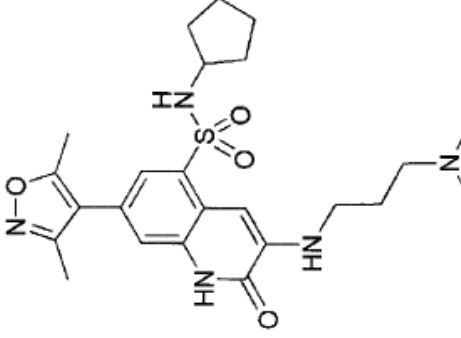
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
83	N-(2,2-dimetilciclopropil)-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida		16706	16576
84	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-5-sulfonamida		2000	18196
85	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-((2-metoxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		483	429

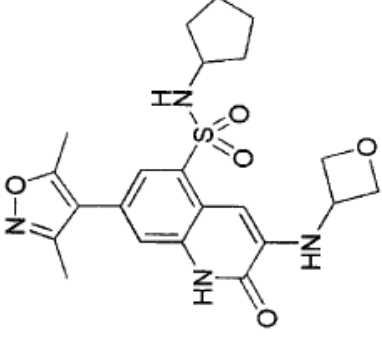
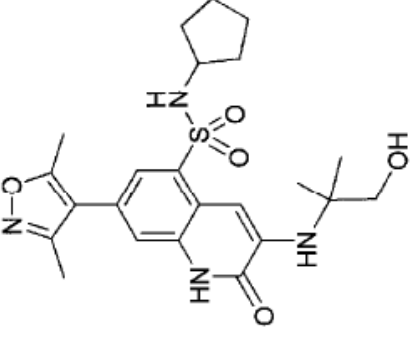
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
86	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina-5-sulfonamida		3475	2457
87	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-5-sulfonamida		2196	1345

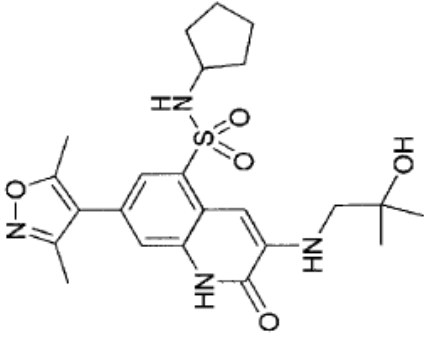
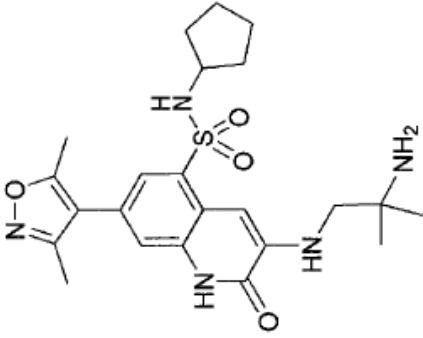
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
88	N-ciclopentil-3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		1061	943
89	N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		881	656

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
90	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-morfolinoetil) amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5- sulfonamida</p>		652	560
91	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-(2-hidroxietil) etil) amino)-2- oxo-1,2-dihidroquinolina-5- sulfonamida</p>		705	473

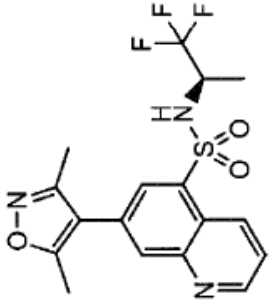
NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
92	N-ciclo-pentil-3-((1,3-dihidroxi-propan-2-il)amino)-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-sulfonamida		897	493
93	N-ciclo-pentil-3-((2,3-dihidroxi-propil)amino)-7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-sulfonamida		951	417

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
94	3-((3-aminopropil)amino)-N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		743	569
95	N-ciclopropil-3-((3-(dimetilamino)propil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida		798	503

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD4 2
96	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(oxetan-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		467	433
97	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		936	658

NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
98	<p>N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		1034	545
99	<p>3-((2-amino-2-metilpropil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida</p>		671	632



NO	NOMBRE	ESTRUCTURA	Epic K <sub>d</sub> BRD41	Epic K <sub>d</sub> BRD42
100	(R)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-trifluoropropan-2-il)quinolina-5-sulfonamida		8946	11438

También se proporcionan compuestos de Fórmula IC, o sales, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden mostrar resistencia aumentada al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio.

### **Composiciones Farmacéuticas**

Los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos en la presente, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes, portadores farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes y rellenos sólidos inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.).

En algunas realizaciones, el término "ingrediente activo" se usa para indicar un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad biológica. En otras realizaciones, un "ingrediente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituidas)aminas, tri(alquil sustituidas)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituidas)aminas, tri(alquenil sustituidas)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquilaminas di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, heterociclicilaminas, diheterociclicilaminas, triheterociclicilaminas, di- y tri-aminas mixtas en donde por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico. También se incluyen las aminas en donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfina y N-etilpiperidina.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico.

Además, si los compuestos descritos en la presente se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal adicional, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

También se divulgan profármacos de los compuestos descritos en la presente. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos en la presente pueden incluir cualquier compuesto que se convierta en un compuesto de

Fórmula I cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales como un grupo de ácido carboxílico, en los compuestos descritos en la presente. Los profármacos ejemplares de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no están limitados a, ésteres de ácido carboxílico como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres de arilalquilo y ésteres de ariloxialquilo.

También se proporcionan solvatos de los compuestos descritos en la presente. Un "solvato" se forma por la interacción de un solvente y un compuesto. De manera similar, en otras realizaciones, las "sales" incluyen solvatos de sales. Los solvatos pueden incluir solvatos farmacéuticamente aceptables, como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

### **Modos de administración**

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis individuales o múltiples por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patentes descritas en la presente, incluyendo vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

Un modo de administración es parenteral. En una realización, un modo de administración es por inyección. Las formas en las que las composiciones de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas, pueden incorporarse para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. También puede emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser producida por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cantidad requerida en el solvente apropiado con otros varios ingredientes como se ha enumerado anteriormente, como se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estéril del mismo.

La administración oral es otra vía para la administración de compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsula o comprimidos con recubrimiento entérico. Al elaborar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o se encierra dentro de un portador de tal manera que puede tener la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen por lo menos un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden formularse para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la

técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármacos-polímeros. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001, 139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones pueden, en algunas realizaciones, formularse en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en la presente. En otras realizaciones, para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en la presente. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del sujeto individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

En ciertas realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día. Tales niveles de dosificación pueden, en ciertos casos, ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En otras realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de 0,5 mg a 7 g por sujeto por día. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Las formas de unidad de dosificación pueden contener de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo

La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad o afección particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar disperso uniformemente por toda la composición, de tal manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en la presente pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, este último estando en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar conectado a una mascarilla o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Se pueden administrar composiciones en solución, suspensión o en

polvo, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

#### **Usos terapéuticos de los inhibidores de BRD4**

En la presente también se proporcionan métodos para inhibir BRD4 para tratar varias enfermedades o afecciones. Los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula IC, o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier composición de los mismos (incluyendo cualquier composición farmacéutica de los mismos).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico, como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de BRD4. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y la enfermedad o afección que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección);

b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o

c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otra medicación, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia).

"Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un humano) que está en riesgo o tiene historial familiar de la enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usan para tratar cualquier enfermedad o afección que responde a la inhibición de un bromodominio. En ciertas realizaciones, el bromodominio es la proteína 4 que contiene bromodominio4 (BRD4).

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. La "inhibición de BRD4" o variantes de la misma se refieren a una disminución de la actividad de BRD4 como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula IC o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto a la actividad de BRD4 en ausencia del compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden usarse para tratar una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección vírica u obesidad.

En otras realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden usarse para tratar un trastorno cardiovascular, un trastorno renal o una infección vírica. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden usarse para tratar artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades ampollas de la piel, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes (incluyendo diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis, glomerulonefritis, arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, linfomas, mielomas múltiples, leucemias y obesidad.

Los métodos descritos en la presente pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. "In vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en la presente pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "Ex vivo" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Tales muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse ex vivo para determinar el programa y/o dosificación de administración óptimos de un inhibidor de BRD4 para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con propósitos experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los que la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosificación de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no-humanos. Tales propiedades pueden examinarse usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

### Kits y artículos de fabricación

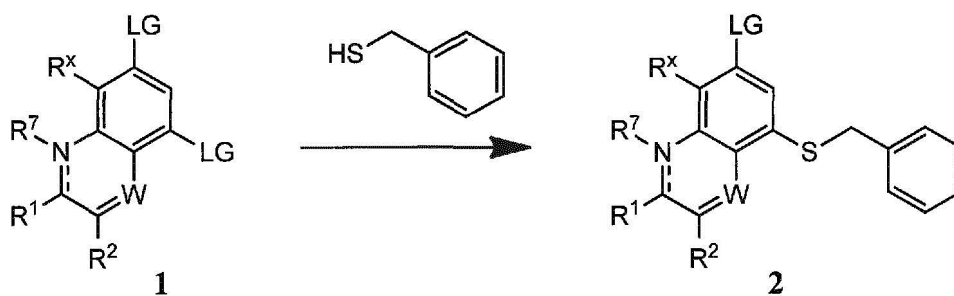
Se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y envases adecuados. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente.

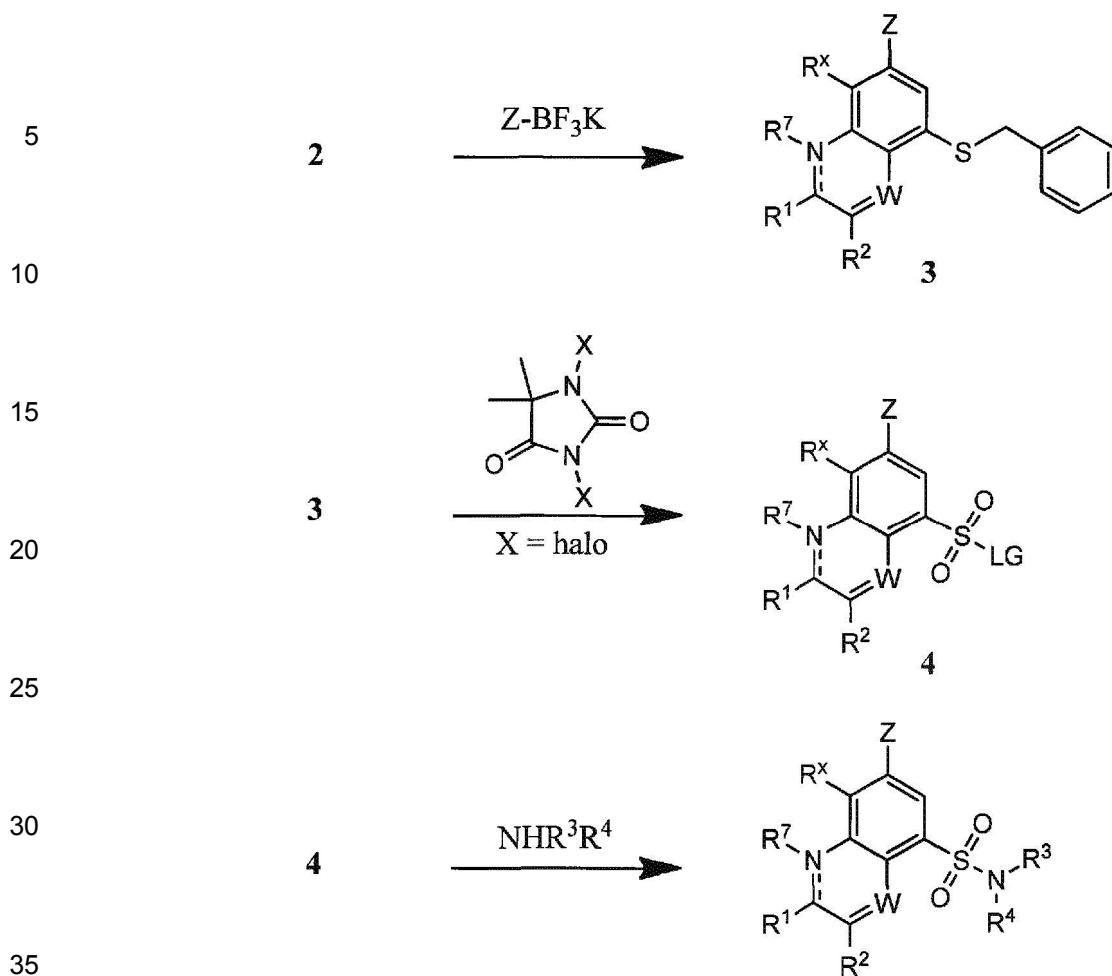
Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula IC, o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringuilla precargada y una bolsa intravenosa.

### Métodos sintéticos generales

Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en la presente.

Esquema de Reacción 1





40 En el Esquema de Reacción 1 se muestra un método ejemplar de preparación de compuestos de Fórmula I.

45 Paso 1 - Preparación de la Fórmula 2

El compuesto de Fórmula 2 puede prepararse acoplado bencilmercaptano disponible comercialmente al compuesto de Fórmula 1 disponible comercialmente en presencia de una base. Como se muestra anteriormente, los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^x$  y  $W$  son como se definen en la especificación para los compuestos de Fórmula I. Los sustituyentes  $LG$  en la Fórmula 1 pueden ser cualquier grupo saliente apropiado (por ejemplo,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ), y  $X$  en cada aparición puede ser igual o diferente. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ C$  durante aproximadamente 1 a 5 horas. La mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula 2 se aísla por medios convencionales, como mediante extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 2 puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

55 Paso 2 - Preparación de la Fórmula 3

60 El compuesto de Fórmula 2 se somete luego a una reacción de acoplamiento de Suzuki con una sal de trifloroborato en presencia de un catalizador y una base para obtener el compuesto de Fórmula 3. Como se ha mostrado anteriormente, la sal de trifloroborato se sustituye con el sustituyente  $Z$ , en donde  $Z$  es como se define en la especificación para compuestos de Fórmula I. Debe entenderse que también pueden usarse ácido bórico y ésteres de boronato para la reacción de acoplamiento de Suzuki. Los catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio (II) (Peepsi-iPr). Las bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio. Los solventes adecuados pueden incluir una combinación de solventes orgánicos y agua incluyendo, por ejemplo, dimetoxietano y agua. La

reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70° C a 100° C, durante aproximadamente de 30 minutos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede dividirse entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se purifica por cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 3 puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

#### Paso 3 - Preparación de la Fórmula 4

El compuesto de Fórmula 3 puede oxidarse luego en presencia de un compuesto de haloimidazolidina-2,4-diona apropiadamente sustituido, por ejemplo, 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. La reacción se realiza típicamente en presencia de un ácido en un solvente apropiado. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido acético. Los solventes adecuados pueden incluir una combinación de solventes, incluyendo, por ejemplo, acetonitrilo y agua. Los materiales de partida se combinan a una temperatura de aproximadamente 0° C, y la mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula 4 se aísla por medios convencionales, como mediante extracción usando salmuera y un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra. El compuesto bruto de Fórmula 4 puede purificarse usando cromatografía en gel de sílice, o puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

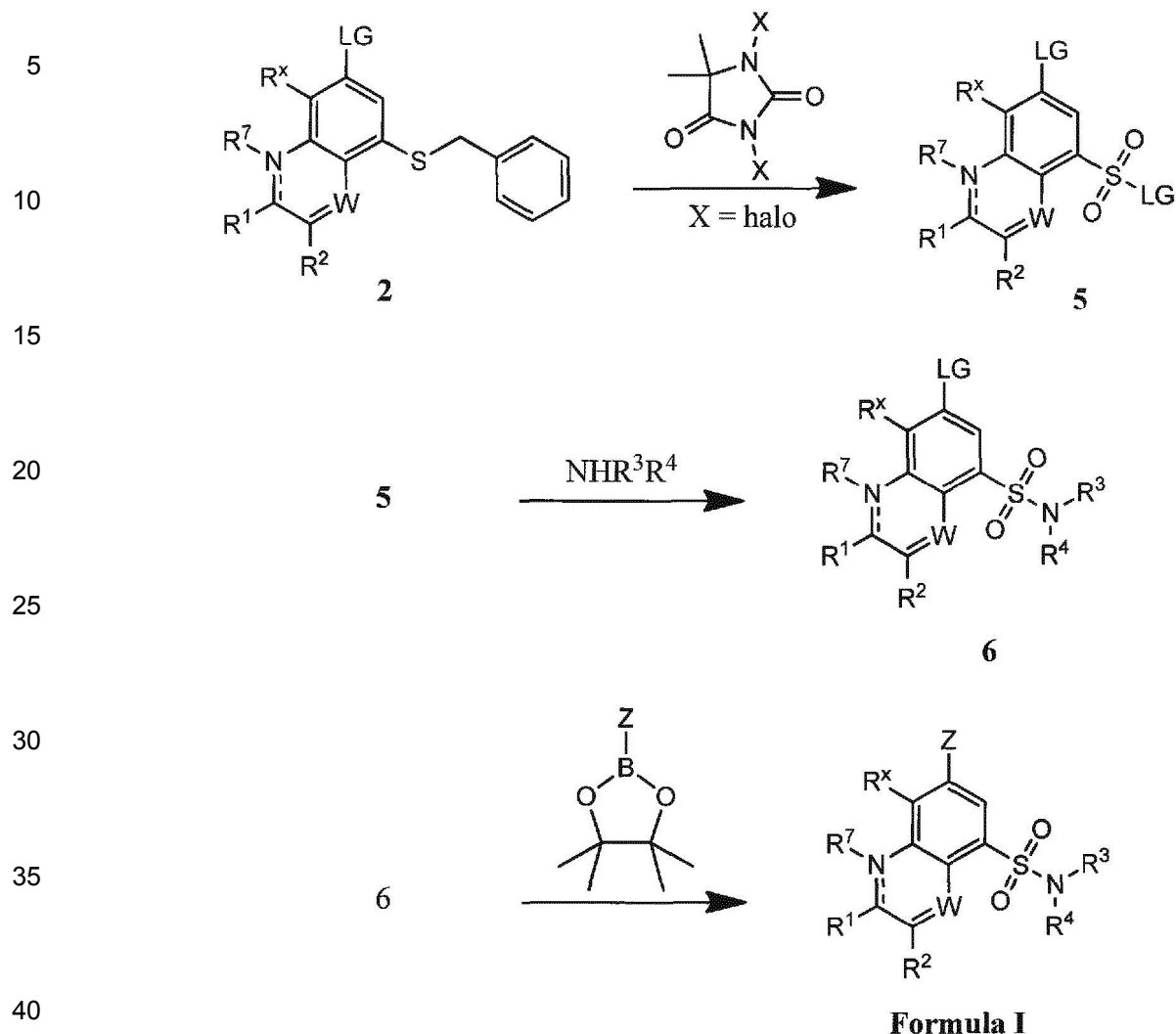
#### Paso 4 - Preparación de la Fórmula I

Se hace reaccionar una amina apropiadamente sustituida con el compuesto de Fórmula 4 en un solvente apropiado para producir el producto de Fórmula I. Como se ha mostrado anteriormente, la amina tiene sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, que son como se definen en la especificación para compuestos de Fórmula I. Los solventes adecuados pueden incluir solventes orgánicos como acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante de 5 minutos a una hora. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula I se aísla por medios convencionales, como por extracción, y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Otro método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema de Reacción 2.



## Esquema de Reacción 2

Paso 1 - Preparación de la Fórmula 5

45 El compuesto de Fórmula 2 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 1 anterior. El compuesto de Fórmula 2 puede oxidarse luego en presencia de un compuesto de haloimidazolidina-2,4-diona apropiadamente sustituido, por ejemplo, 1-3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. La reacción se realiza típicamente en presencia de un ácido en un solvente apropiado. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido acético. Los solventes adecuados pueden incluir una combinación de solventes, incluyendo, por ejemplo, acetonitrilo y agua. Los materiales de partida se combinan a una temperatura de aproximadamente 0° C, y la mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula 5 se aísla por medios convencionales, como por extracción usando salmuera y un solvente orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra. El compuesto bruto de Fórmula 5 puede purificarse usando cromatografía en gel de sílice, o puede usarse en la paso siguiente sin purificación.

Paso 2 - Preparación de la Fórmula 6

60 Se hace reaccionar una amina apropiadamente sustituida con el compuesto de Fórmula 5 en un solvente apropiado para producir el producto de Fórmula 6. Como se ha mostrado anteriormente, la amina tiene sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, que son como se definen en la especificación para compuestos de Fórmula I. Los solventes adecuados pueden incluir solventes orgánicos, como acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante de 5 minutos a una hora. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula 6 se aísla por medios convencionales, como por extracción, y se purifica por cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 6 puede usarse en el paso siguiente sin purificación.



El compuesto de Fórmula 7 puede hacerse reaccionar con una amina en presencia de sulfato de cobre y prolina en presencia de un solvente adecuado para producir un compuesto de Fórmula I. Los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>x</sup>, W y Z en la Fórmula 7 son como se definen en la especificación para los compuestos de Fórmula I. El sustituyente X en la Fórmula 7 puede ser cualquier grupo saliente apropiado (por ejemplo, F, Cl, Br). La amina puede ser cualquier amina descrita para R<sup>2</sup> en la especificación de compuestos de Fórmula I. Los solventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, metoxietanol. La mezcla de la reacción se lleva a cabo a de 100° C a 150° C durante de 1 hora a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede concentrarse y purificarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo, por ejemplo, cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa para obtener el compuesto de Fórmula I.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones preferidas. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la puesta en práctica de la invención, y por tanto se puede considerar que constituyen ciertos modos preferidos para su puesta en práctica.

#### EJEMPLOS

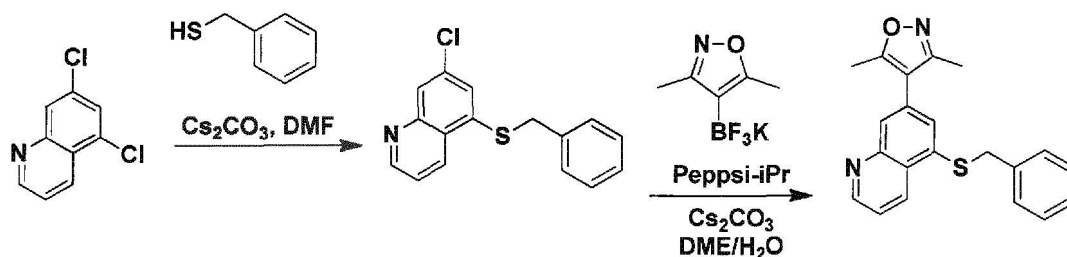
(Aquellos ejemplos no abarcados por las reivindicaciones se proporcionan solamente con propósitos comparativos)

En los siguientes ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

DMF	dimetilformamida
HATU	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanaminio
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-metanosulfónico
mCPBA	ácido meta cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
NaCl	cloruro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
Peppsi-iPr	dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio (II)
POCl <sub>3</sub>	cloruro de fosforilo
rf	factor de retención
TFA	ácido trifluoroacético
TCEP	tris(2-carboxietil)fosfina

#### Ejemplo 1

##### Preparación de 4-(5-benciltio)quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol



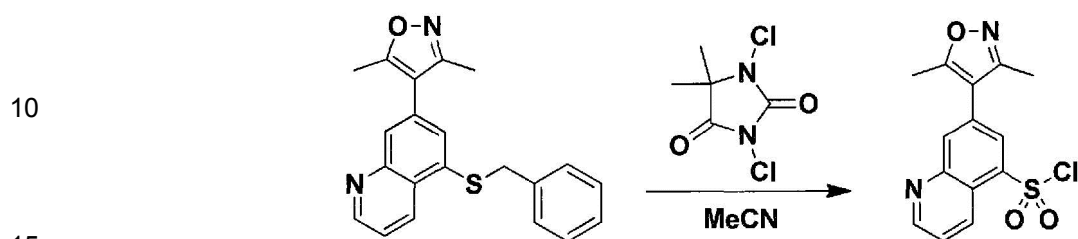
Se añadió gota a gota bencilmercaptano (6 ml, 50,5 mmol) a una mezcla de 5,7-dicloroquinolina (10 g, 50,5 mmol), carbonato de cesio (20 g, 60 mmol) y DMF (50 ml) a 0° C. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio la 5-(benciltio)-7-cloroquinolina (rf = 0,5 en hexanos/acetato de etilo 2:1) como un sólido amarillo cristalino. El regioisómero no deseado eluye después (rf = 0,4 en hexanos/acetato de etilo 2:1). La reacción es levemente selectiva para el isómero deseado.

A una mezcla de 5-(benciltio)-7-cloroquinolina (3,94 g, 13,4 mmol), trifluoroborato (1,5-2,0 equiv, número de catálogo de Aldrich 750301), Peppsi-iPr (2% en moles, número de catálogo de Aldrich 669032) y carbonato de cesio (4 equiv.) bajo nitrógeno se le añadió dimetoxietano (20 ml) y agua (15 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 90° C y habitualmente está completa después de 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato. La fase acuosa se descartó y los productos se purificaron con gel de sílice (rf = 0,22 en hexanos/acetato de etilo 2:1) para dar el

producto deseado, 4-(5-(benciltio)quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol.

### Ejemplo 2

#### 5 Preparación de cloruro de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonilo

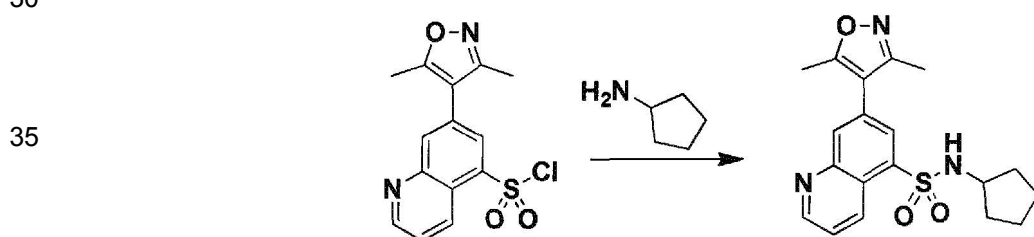


20 Se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona sólida (680 mg, 3,45 mmol) a una mezcla enfriada en hielo de 4-(5-(benciltio)quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol (600 mg, 1,73 mmol), acetonitrilo (15 ml), ácido acético (0,6 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de repartirse entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonilo bruto se purificó en gel de sílice (rf 0,3 en hexanos:acetato de etilo 2:1) para proporcionar cloruro de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonilo como un sólido cristalino.

25

### Ejemplo 3

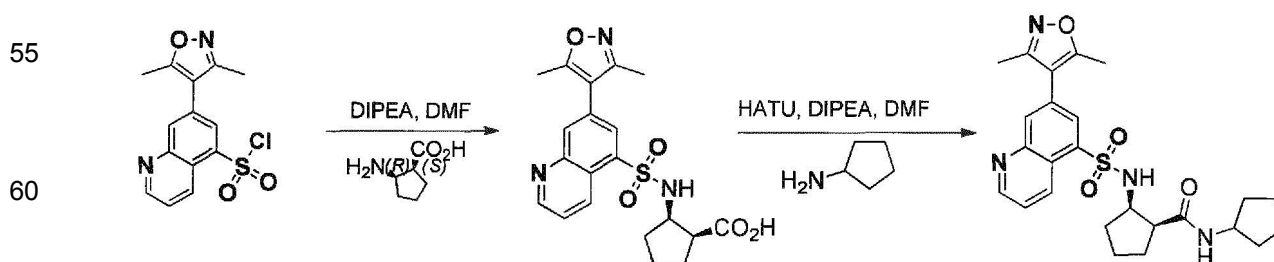
#### 30 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida



45 Se añadió ciclopentilamina (0,4 ml, 4 mmol) a una solución de cloruro de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonilo (500 mg, 1,55 mmol) en acetato de etilo (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de repartirse entre una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,07 en hexanos:acetato de etilo 2:1) proporcionó N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida.  $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ . 372.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.07 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

### 50 Ejemplo 4

#### 55 Preparación de (1S,2R)-N-ciclopentil-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxamida



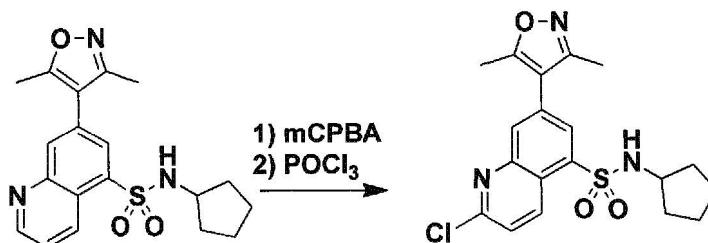
A una mezcla de aminoácido (181 mg, 1,40 mmol), agua (2 ml) y acetona (2 ml) se añadió 1N NaOH (1,4 ml, 1,40 mmol) con agitación. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se le añadió lentamente una solución de

cloruro de sulfonilo (200 mg, 0,62 mmol) en acetona (3 ml). Después de agitar a 0° C durante 5 minutos, se añadió base de Hunig (250 µl, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante otros 10 minutos. Luego se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida cloruro de sulfonilo. A la mezcla se añadió agua (50 ml), seguido de extracción con éter etílico (20 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 2-3, seguido de extracción con acetato de etilo (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio acuoso al 30% (80 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido como ácido (1S,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxílico. LCMS m/z 416.1 (M+H). Sin más purificación, el producto se usó en el paso siguiente.

A una mezcla de HATU (38 mg, 0,10 mmol), ciclopentanamina (9 mg, 0,10 mmol) y ácido (1S,2R)-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxílico (21 mg, 0,05 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió lentamente base de Hunig (30 µl, 0,16 mmol) con agitación hasta que desapareció el ácido del material de partida (aproximadamente 1 hora). La mezcla de la reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso a pH 2-3, luego se sometió a HPLC preparativa para dar (1S,2R)-N-ciclopentil-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxamida.

### Ejemplo 5

#### Preparación de 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

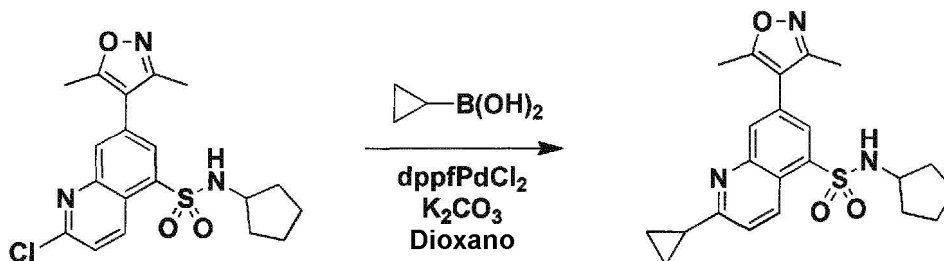


Se agitó una mezcla de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida (272 mg, 0,73 mmol) y mCPBA (máx. 77% en peso, 364 mg) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de sulfito de sodio acuosa seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en POCl<sub>3</sub> y se calentó a 80° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró antes de repartirse entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó en gel de sílice (rf = 0,42 en hexanos: acetato de etilo 2:1) para dar 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 406.9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 9.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8 H).

### Ejemplo 6

#### Preparación de N-ciclopentil-2-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida



Una mezcla de 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida (23 mg, 0,057 mmol), ácido ciclopropaneborónico (50 mg, 10 equiv) dppfPdCl<sub>2</sub> (8 mg, 20% en moles), carbonato de potasio (60 mg) y dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 110° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, N-ciclopentil-2-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida.

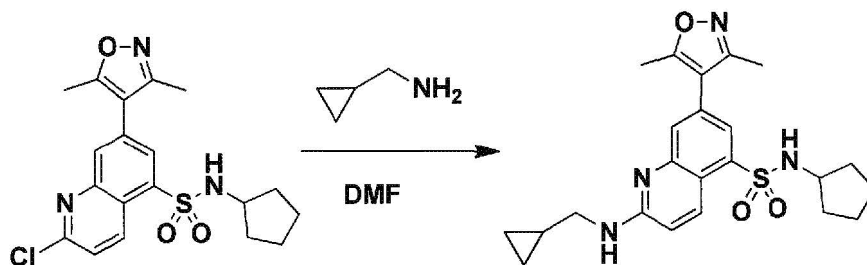
C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 412.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H),

1.14 (m, 4H).

Ejemplo 75 Preparación de N-ciclopentil-2-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

10

15



20

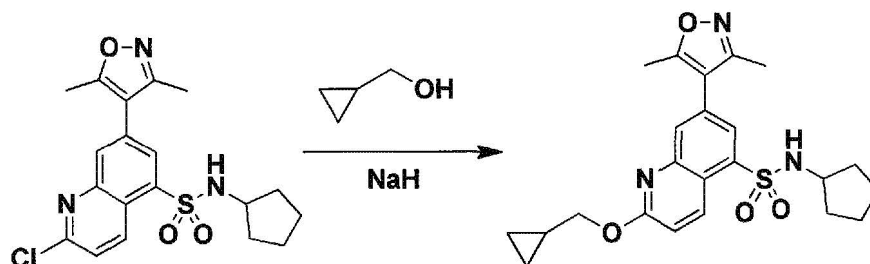
Una mezcla de 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida (23 mg, 0,057 mmol), ciclopropilmetil amina (0,2 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 110° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, N-ciclopentil-2-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. 441.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.70 (br, 1H), 8.2-7.7 (br, 3 H), 7.15 (br, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H), 1.18 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.33 (m, 2H).

25 Ejemplo 830 Preparación de N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

35

40



45

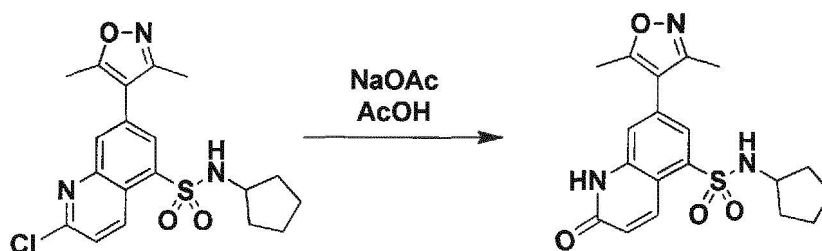
Una mezcla de 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida (18 mg, 0,044 mmol) y ciclopropilmetanol (1 ml) se trató con hidruro de sodio en exceso y se calentó a 60° C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida.

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. 442.1.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H), 0.60 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).

50 Ejemplo 955 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

60

65



Una mezcla de 2-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida (350 mg, 0,86 mmol) y acetato de sodio (700 mg, 10 equiv.) en ácido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se repartió entre solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa y se secó sobre sulfato de sodio para dar N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-

oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida como un polvo blanco.

$C_{19}H_{21}N_3O_4S$ . 388.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.07 (s, 1H), 8.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 10, 1.6 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.6-1.4 (m, 8H).

5

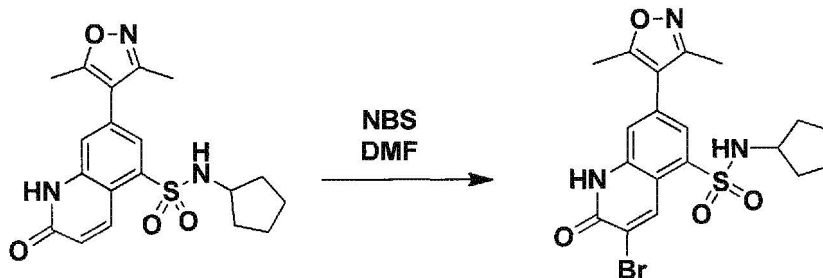
#### Ejemplo 10

Preparación de 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

10

15

20



25

Una solución de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida (100 mg, 0,26 mmol) y NBS (150 mg, 3 equiv.) se calentó a 80° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se repartió entre solución de bicarbonato de sodio acuosa y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó en gel de sílice (rf = 0,75 en acetato de etilo) para dar 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida como un polvo blanco.

$C_{19}H_{20}BrN_3O_4S$ . 467.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.65-1.25 (m, 8H).

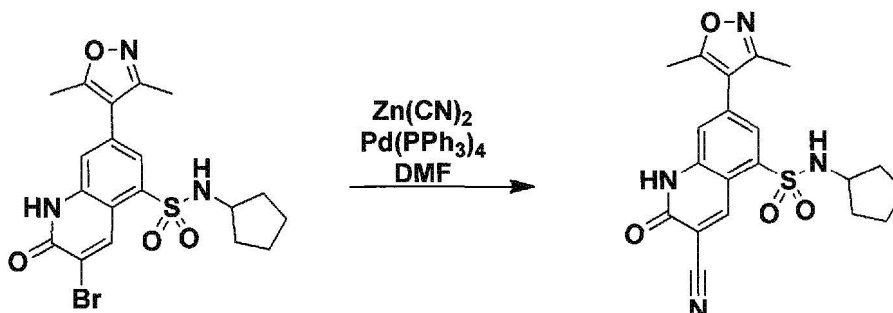
30

#### Ejemplo 11

Preparación de 3-ciano-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

35

40



45

Una mezcla de 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida (16 mg, 0,034 mmol), cianuro de zinc (20 mg, 5 equiv.),  $Pd(PPh_3)_4$  (4 mg, 10% en moles) y DMF se calentó a 135° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa para dar 3-ciano-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida.

$C_{20}H_{20}N_4O_4S$ . 413.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

50

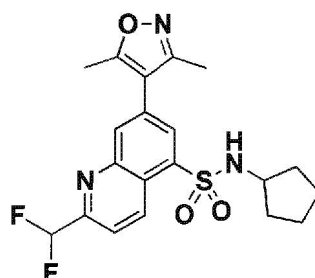
#### Ejemplo 12

Preparación de N-ciclopentil-2-(difluorometil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida

55

60

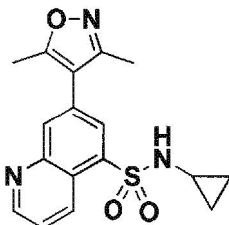
65



$C_{20}H_{21}F_2N_3O_3S$ . 422.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 54 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).  $^{19}F$  NMR (DMSO)  $\delta$  -116.0 (d, J = 54 Hz, 2F).

### 5 Ejemplo 13

#### Preparación de N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

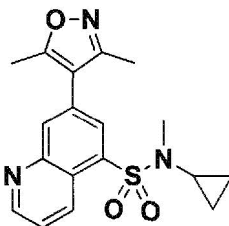


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

$C_{17}H_{17}N_3O_3S$ . 344.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.06 (J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.31 (m, 2H).

### Ejemplo 14

#### Preparación de N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metilquinolina-5-sulfonamida

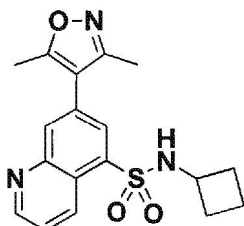


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ . 358.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.71 (m, 4H).

### Ejemplo 15

#### Preparación de N-ciclobutil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

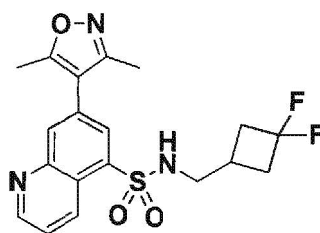
$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ . 358.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.08 (m, 2H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.9-1.4 (m, 6H).

### Ejemplo 16

#### Preparación de N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida



5

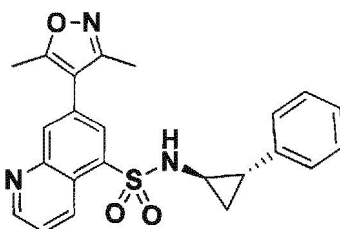


10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{19}H_{19}F_2N_3O_3S$ . 408.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 3H).

### 15 Ejemplo 17

#### Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R, 2S)-2-fenilciclopropil) quinolin-5-sulfonamida

20



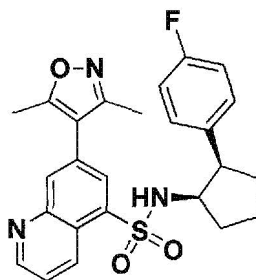
25

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ . 420.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.09 (m, 2H).

### Ejemplo 18

#### Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R-2-(4-fluorofenil)ciclopentil)quinolin-5-sulfonamida

40



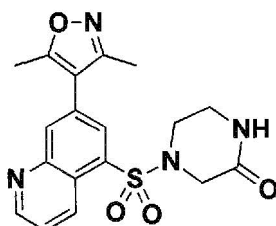
45

50 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{25}H_{24}FN_3O_3S$ . 466.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.6-1.2 (m, 4 H).

### Ejemplo 19

#### Preparación de 4-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-il)sulfonyl) piperazin-2-ona

60



65

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

$C_{18}H_{18}N_4O_4S$ . 387.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.10 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (br, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

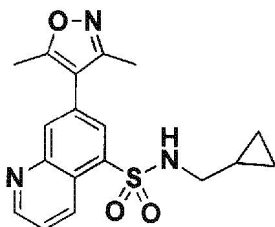
5

#### Ejemplo 20

Preparación de N-(ciclopropilmetil)-7-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

10

15



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ . 358.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.08 (m, 2H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.25 (m, 2H), 0.02 (m, 2H).

20

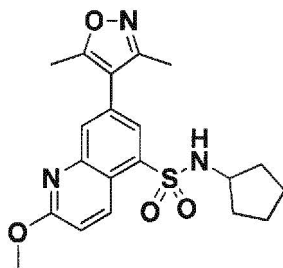
#### Ejemplo 21

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxiquinolin-5-sulfonamida

25

30

35



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 anterior.

$C_{20}H_{23}N_3O_4S$ . 402.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

40

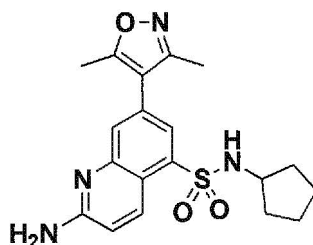
#### Ejemplo 22

Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

45

50

55



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 anterior.

$C_{19}H_{22}N_4O_3S$ . 387.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.82 (br, 1H), 8.14 (br, 1H), 7.79 (br, 2H), 7.14 (br, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

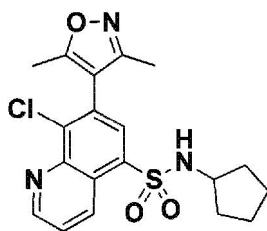
60

#### Ejemplo 23

Preparación de 8-cloro-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamida

65

5

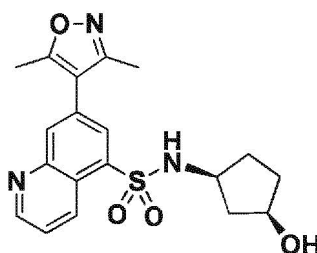


10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$ . 406.5 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

15 Ejemplo 24

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)quinolin-5-sulfonamida

20



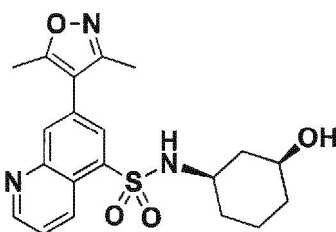
25

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{19}H_{21}N_3O_4S$ . 388.1 (M+1).

35 Ejemplo 25

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiclorohexil)quinolin-5-sulfonamida

40



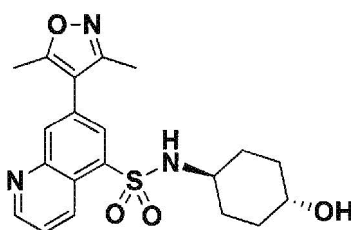
45

50 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{20}H_{23}N_3O_4S$ . 402.1 (M+1).

55 Ejemplo 26

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclocloxil)quinolin-5-sulfonamida

60

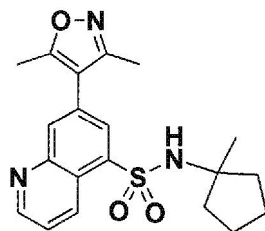


65

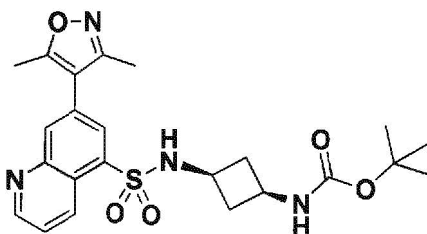
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{20}H_{23}N_3O_4S$ . 402.1 (M+1).

70 Ejemplo 27

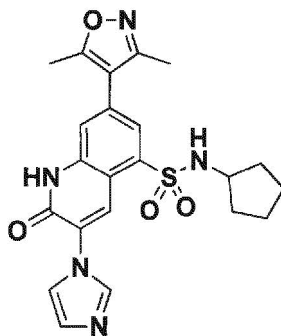
75

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(1-metilciclopentil)quinolin-5-sulfonamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ . 386.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.09 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (m, 2H).

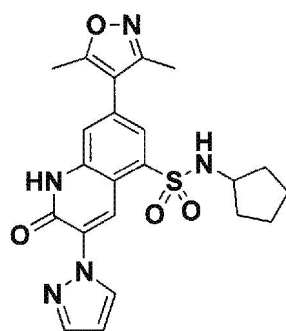
Ejemplo 28Preparación de terc-butil ((1s,3s)-3-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamido)ciclobutil)carbamato

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{23}H_{28}N_4O_5S$ . 473.1 (M+1).

Ejemplo 29Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

$C_{22}H_{23}N_5O_4S$ . 454.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.60-1.25 (m, 8 H).

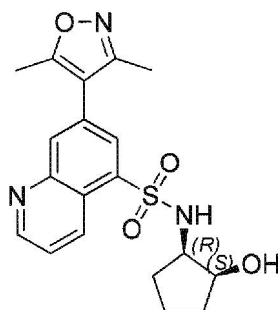
Ejemplo 30Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



15  $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ . 454.1 (M+1).

Ejemplo 31

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)quinolin-5-sulfonamida

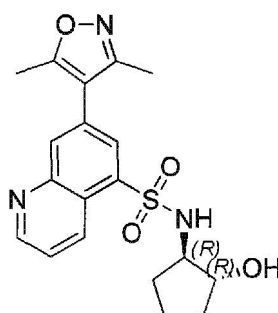


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

35  $C_{19}H_{21}N_3O_4S$ . 388.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.02 (dd, J = 4 y 2 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 8 y 4 Hz, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3 H), 1.6-1.2 (m, 7 H).

Ejemplo 32

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)quinolin-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

55  $C_{19}H_{21}N_3O_4S$ . 388.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.07 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 8 y 4 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.8-1.2 (m, 7 H).

Ejemplo 33

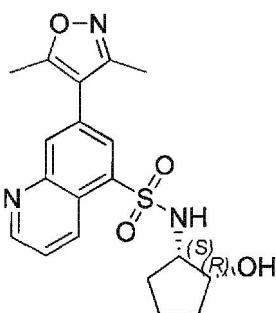
Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1S, 2R)-2-hidroxiciclopentil)quinolin-5-sulfonamida

60

65

5

10



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

15

$C_{19}H_{21}N_3O_4S$ . 388.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.03 (dd, J = 4 y 2 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8 y 4 Hz, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.29 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 7 H).

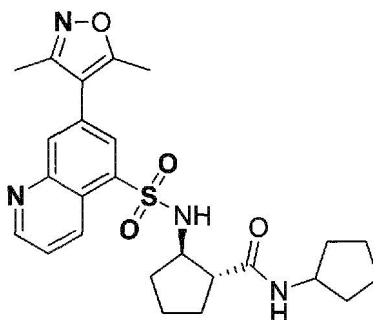
Ejemplo 34

20

Preparación de (1R,2R)-N-ciclopentil-2-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolin-5-sulfonamido)ciclopentanocarboxamida

25

30



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.

35

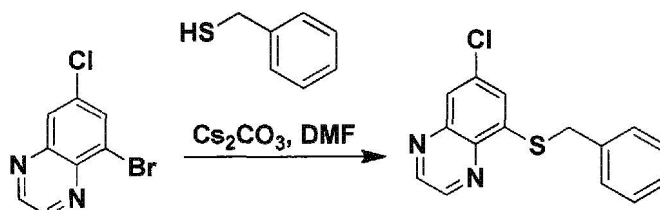
$C_{25}H_{30}N_4O_4S$ . 483.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.04 (m, 2 H), 8.24 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 8 y 4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.8-0.7 (m, 15 H).

Ejemplo 35

40

Preparación de 5-(benciltio)-7-cloroquinoxalina

45



50

Se añadió gota a gota bencilmercaptano (0,51 g, 4,1 mmoles) a una mezcla de 5-bromo-7-cloroquinoxalina (1 g, 4,1 mmoles), carbonato de cesio (1,6 g, 4,92 mmoles) a 0° C en DMF (25 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 5-(benciltio)-7-cloroquinoxalina (rf = 0,39 en hexanos/acetato de etilo 9:1) como un sólido amarillo. El regioisómero no deseado eluye posteriormente (rf = 0,27 en hexanos/acetato de etilo 9:1).

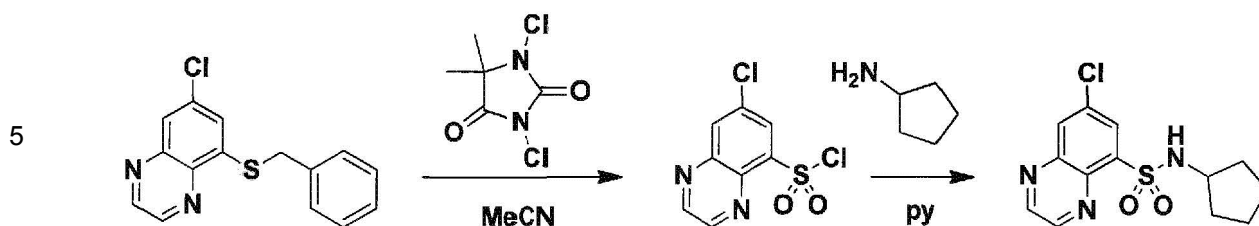
55

Ejemplo 36

60

Preparación de 7-cloro-N-ciclopentilquinoxalina-5-sulfonamida

65

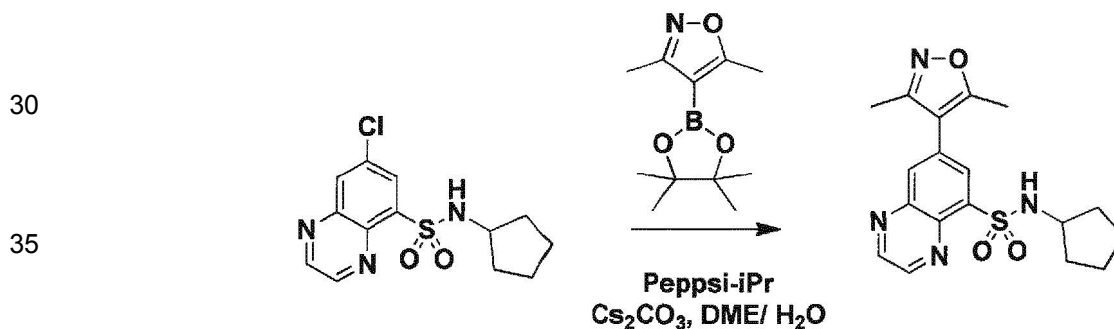


10 Se añadió sólido 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (0,293 g, 1,5 mmol) a una suspensión enfriada en hielo de 5-(benciltio)-7-cloroquinoxalina (0,214 g, 0,748 mmol) en acetonitrilo (5 ml), ácido acético (0,179 ml, 2,99 mM) y agua (0,053 ml, 2,99 mM). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de repartirse entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonylo bruto (0,26 g, rf 0,42 en hexanos/acetato de etilo 9:1) se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

15 A una solución de ciclopentilamina (0,134 mg, 1,6 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de 7-cloroquinoxalina-5-sulfonylo (0,26 g, 0,748 mmol, bruto) en DCM (5 ml) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de repartirse entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,38 en hexanos/acetato de etilo 1:1) proporcionó 7-cloro-N-ciclopentilquinoxalina-5-sulfonamida como un polvo blanquecino.

### Ejemplo 37

25 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina-5-sulfonamida

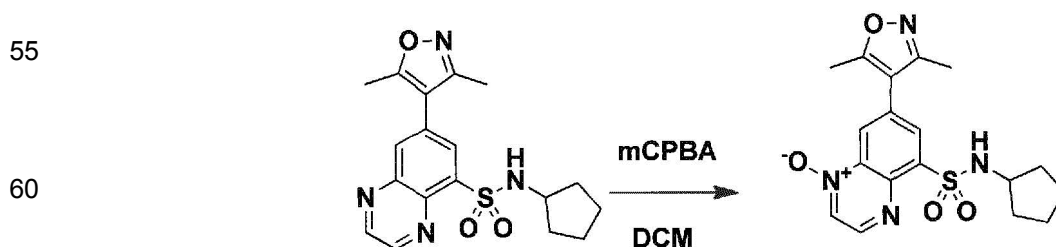


40 A una mezcla de 7-cloro-N-ciclopentilquinoxalina-5-sulfonamida (0,07 g, 0,22 mmol), éster de pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,15 g, 0,66 mM, número de catálogo de Aldrich 643882), Peppsi-iPr (0,014 g, 0,022 mM, número de catálogo de Aldrich 669032) y carbonato de cesio (0,143 g, 0,44 mM) en nitrógeno se añadieron dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 90° C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se descartó y los productos se purifican con gel de sílice (rf = 0,36 en hexanos/acetato de etilo 1:1) para dar N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina-5-sulfonamida como un sólido blanquecino.

45 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. 373.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.98 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.72- 1.44 (m, 8 H).

### 50 Ejemplo 38

Preparación de 1-óxido de 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina



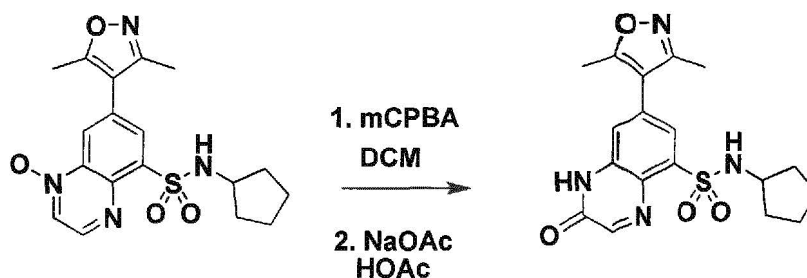
65 Una mezcla de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina-5-sulfonamida (0,069 g, 0,18 mmol) y mCPBA (máx. 77% en peso, 0,083 g, 0,37 mM) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas. Se añadió mCPBA adicional (0,166 g, 0,74 mM) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O al 5-95% ,TFA al 0,1%) para proporcionar el producto como un sólido blanco.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 387.5 (M-1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 1 H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.72- 1.28 (m, 8 H).

### Ejemplo 39

#### Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-5-sulfonamida

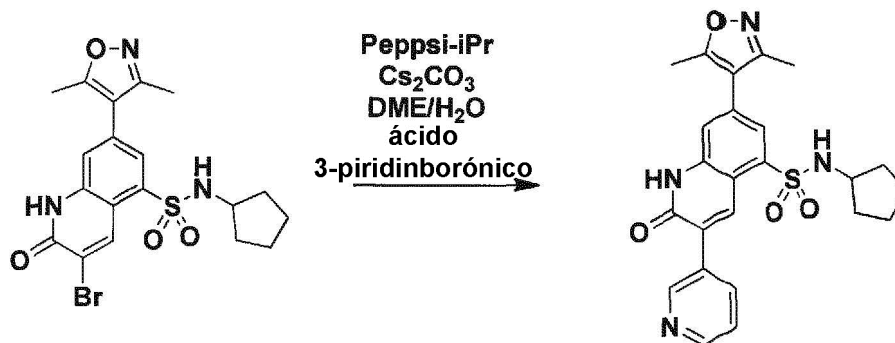


Se disolvió 1-óxido de 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinoxalina en POCl<sub>3</sub> y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y se disolvieron en ácido acético (4 ml). Se añadió acetato de sodio (100 mg) y la solución se agitó durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O al 5-95%, TFA al 0,1%) para proporcionar el producto como un sólido blanco.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 389.02 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.95 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 3.61 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.78- 1.27 (m, 8 H).

### Ejemplo 40

#### Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Una mezcla de 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida (45 mg, 0,1 mmol), ácido 3-piridinborónico (25 mg, 0,2 mmol), carbonato de cesio (100 mg, 0,3 mmol), Peppi-iPr (4 mg, 5 mol%), dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró antes de purificarse por HPLC preparativa para dar N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida como un polvo amarillo.

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 465.1 (M+1).

### Ejemplo 41

#### Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-morfolinoetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



5

10

15

20

25

30

35

40

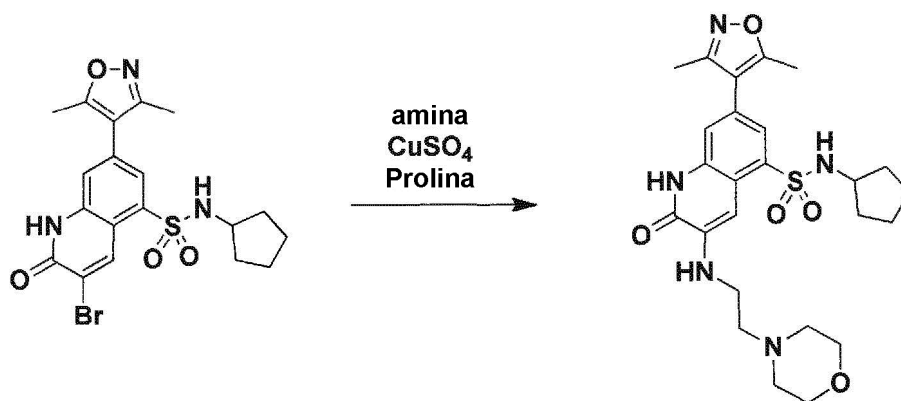
45

50

55

60

65

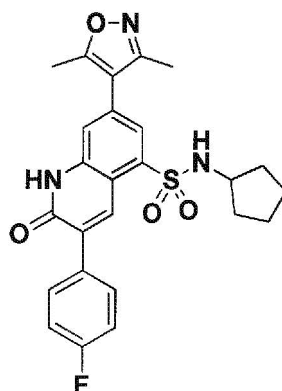


Una mezcla de 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida (20 mg, 0,04 mmol), 2-morfolino-etanamina (0,2 ml),  $\text{CuSO}_4$  (7 mg, 1 equiv), prolina (5 mg, 1 equiv) y metoxietanol (1 ml) se agitó a  $130^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y se purificó por HPLC preparativa para dar N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-morfolinoetilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida, sal de TFA como un polvo amarillo pálido.

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ . 516.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.29 (s, 1H), 9.60 (br, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.69 (br, 1H), 4.1-3.1 (m, 13H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H).

#### Ejemplo 42

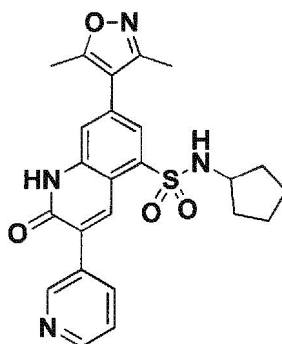
Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 anterior.  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ . 482.1 (M+1).

#### Ejemplo 43

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-4-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



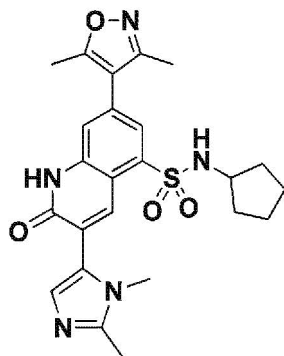
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 anterior.  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . 465.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.44 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.30

(m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.7-1.2 (m, 8H).

Ejemplo 44

5 Preparación de N-ciclopentil-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

10



15

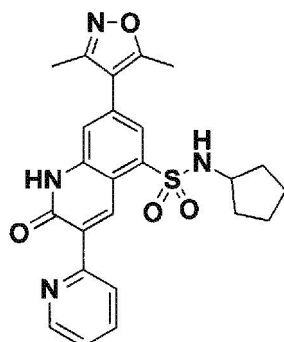
20

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 anterior.  
 $C_{24}H_{27}N_5O_4S$ . 482.1 (M+1).

25 Ejemplo 45

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

30



35

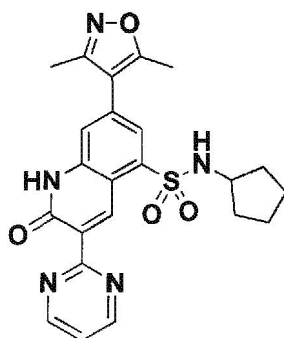
40

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 anterior.  
 $C_{24}H_{24}N_4O_4S$ . 465.1 (M+1).

45 Ejemplo 46

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

50



55

60

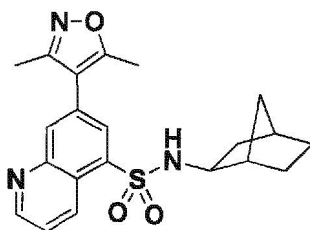
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 anterior.  
 $C_{23}H_{23}N_5O_4S$ . 466.1 (M+1).

65 Ejemplo 47

Preparación de N-((1S,2S,4R)-biciclo [2.2.1]heptan-2-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) quinolin-5-sulfonamida

5

10



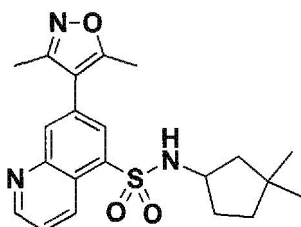
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{21}H_{23}N_3O_3S$ . 398.1 (M+1).

15

Ejemplo 48Preparación de N-(3,3-dimetilciclopentil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinolina-5-sulfonamida

20

25



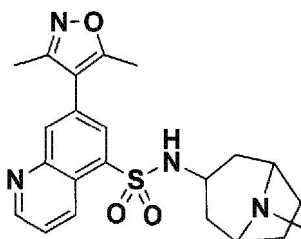
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ . 400.1 (M+1).

30

Ejemplo 49Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(8-metil-8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-il)quinolina-5-sulfonamida

35

40



45

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 anterior.  
 $C_{22}H_{26}N_4O_3S$ . 427.1 (M+1).

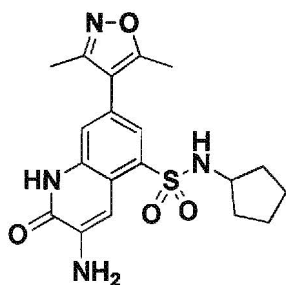
Ejemplo 50

50

Preparación de 3-amino-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

55

60

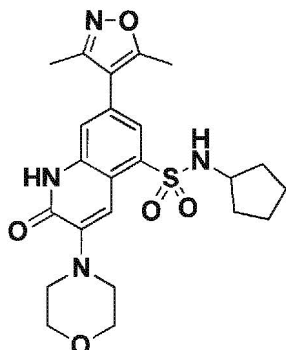


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{19}H_{22}N_4O_4S$ . 403.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H),

65

Ejemplo 51

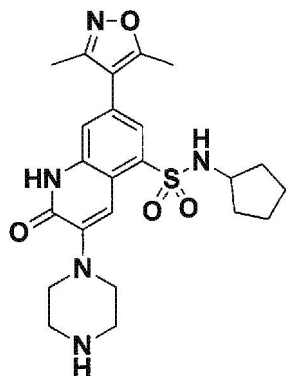
Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-morfolino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{23}H_{28}N_4O_5S$ . 473.1 (M+1).

Ejemplo 52

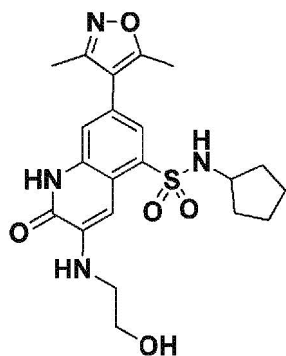
Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperazin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{23}H_{29}N_5O_5S$ . 472.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.25 (s, 1H), 8.75 (br, 2H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.6-3.6 (m, 9H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 53

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-hidroxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

$C_{21}H_{26}N_4O_5S$ . 447.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.12 (br, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60-1.20 (m, 8H).

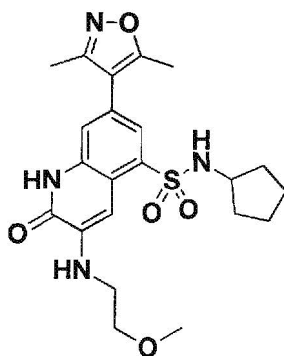
#### Ejemplo 54

5 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-metoxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

10

15

20



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

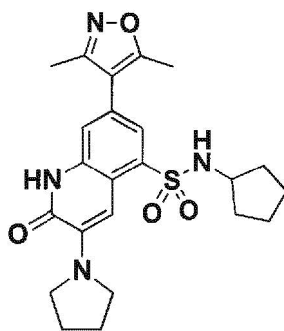
25  $C_{22}H_{28}N_4O_5S$ . 461.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.6-1.2 (m, 8H).

#### Ejemplo 55

30 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

35

40



45

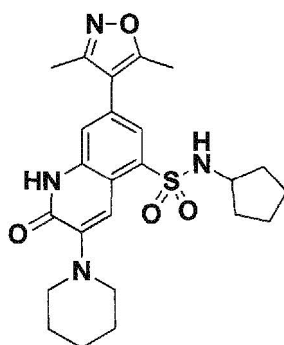
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{23}H_{28}N_4O_4S$ . 457.1 (M+1).

#### Ejemplo 56

50 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

55

60



65

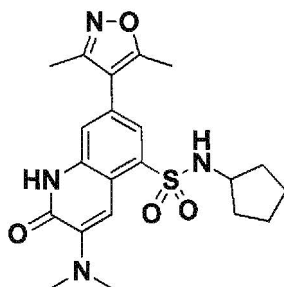
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 471.1 (M+1).

Ejemplo 57

5 Preparación de N-ciclopentil-3-(dimetilamino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

10



15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 431.1 (M+1).

20

Ejemplo 58

25 Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

25



30

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 417.1 (M+1).

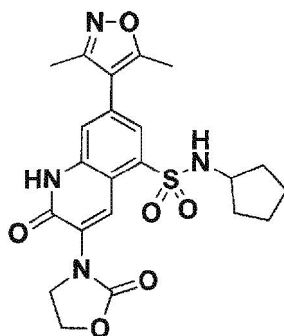
35

Ejemplo 59

40

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

45



50

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. 473.1 (M+1).

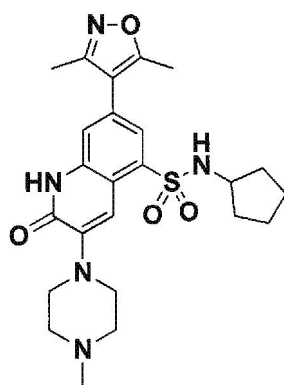
55

Ejemplo 60

60

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

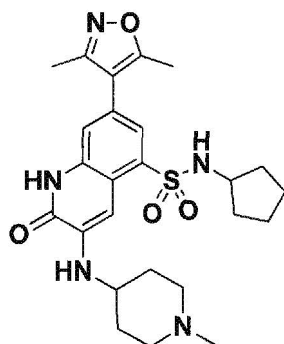
65



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{24}H_{31}N_5O_4S$ . 486.1 (M+1).

20 Ejemplo 61

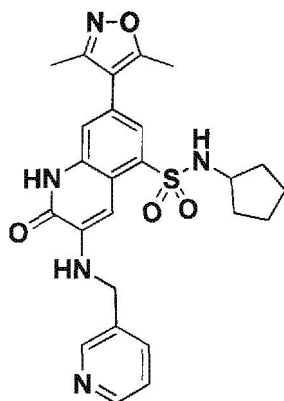
Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{25}H_{33}N_5O_4S$ . 500.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO) ~2.5:1 mezcla de isómeros syn/anti de sal de TFA. Isómero principal  $\delta$  12.30 (s, 1), 9.60 (br, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.25 (br, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.0-3.0, 2.3-1.2, (m, 18H).

45 Ejemplo 62

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((piridin-3-ilmetil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



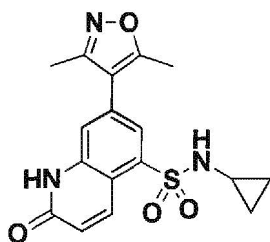
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{25}H_{27}N_5O_4S$ . 494.1 (M+1).

Ejemplo 63

Preparación de N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

5

10



15

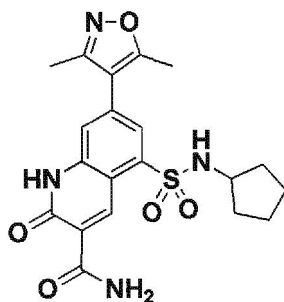
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 anterior.  
 $C_{17}H_{17}N_3O_4S$ . 360.1 (M+1).

Ejemplo 64

Preparación de 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

25

30



35

$C_{20}H_{22}N_4O_5S$ . 431.1 (M+1).

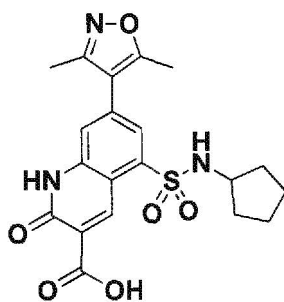
Ejemplo 65

Preparación de ácido 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-dihidroquinolina-3-carboxílico

40

45

50



$C_{20}H_{21}N_3O_6S$ . 432.1 (M+1).

Ejemplo 66

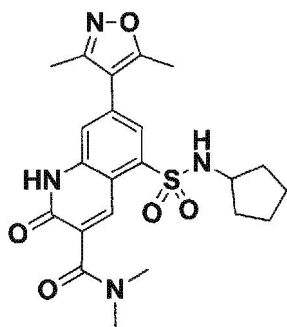
Preparación de 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

60

65



5



10

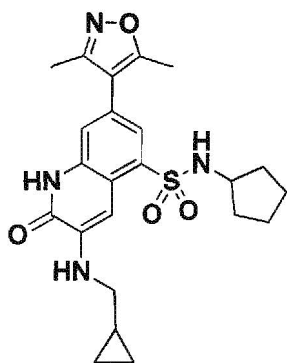
$C_{22}H_{26}N_4O_5S$ . 459.1 (M+1).

15

Ejemplo 67

Preparación de N-ciclopentil-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

20



25

30

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

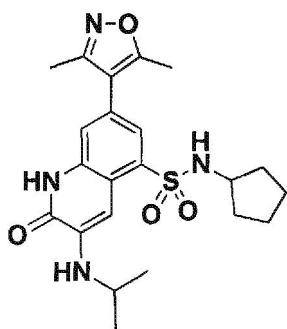
$C_{23}H_{28}N_4O_4S$ . 457.1 (M+1).

35

Ejemplo 68

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(isopropilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

40



45

50

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

$C_{22}H_{28}N_4O_4S$ . 445.1 (M+1).

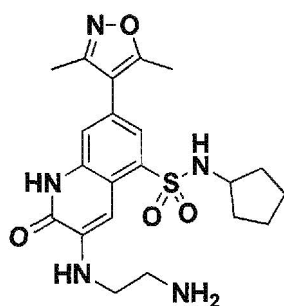
55

Ejemplo 69

Preparación de 3-((2-aminoetil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

60

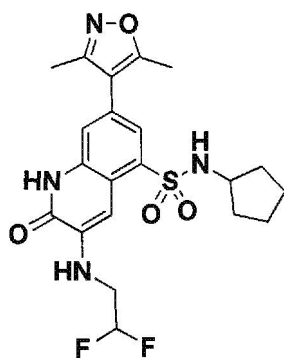
65



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ . 446.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.27 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (br, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.55 (br, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 70

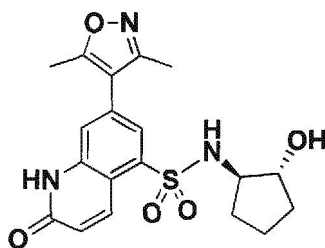
Preparación de N-ciclopentil-3-((2,2-difluoroetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.  
 $C_{21}H_{24}F_2N_4O_4S$ . 467.1 (M+1).

Ejemplo 71

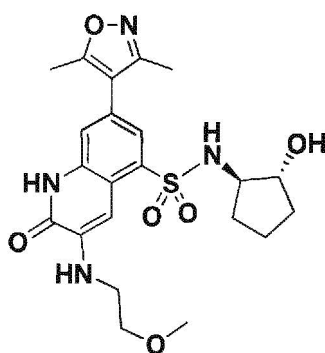
Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9 anterior.  
 $C_{19}H_{21}N_3O_5S$ . 404.1 (M+1).

Ejemplo 72

Preparación de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-((2-metoxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

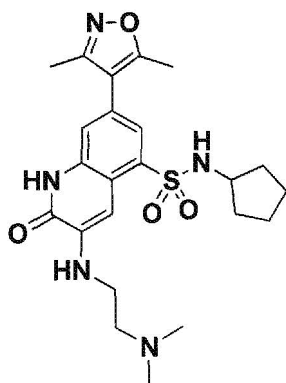


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

15  $C_{22}H_{28}N_4O_6S$ . 477.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (br, 1H), 4.60 (br, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 6H).

20 Ejemplo 73

Preparación de N-ciclopentil-3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida

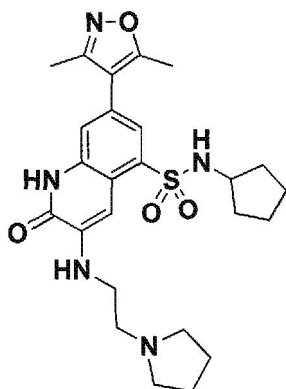


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

40  $C_{23}H_{31}N_5O_4S$ . 474.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 9.34 (br, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.7-3.2 (m, 5H), 2.85 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.6-1.3 (m, 8H).

45 Ejemplo 74

Preparación de N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41 anterior.

65  $C_{25}H_{33}N_5O_4S$ . 500.1 (M+1).

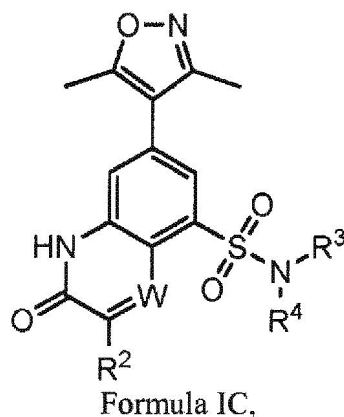
Ejemplo B1Determinación de  $K_d$  de la unión de inhibidores al Dominio 1 y Dominio 2 de BRD4

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

La unión de inhibidores de moléculas pequeñas al dominio 1 o al dominio 2 de BRD4 se determinó usando la plataforma sin marcadores de alto rendimiento, Epic (Corning, Lowell, MA). El instrumento Epic incorpora un sensor de guía de onda evanescente dentro de cada pocillo de sus microplacas de 384 pocillos registradas. La unión directa de inhibidores a BRD4 inmovilizados sobre la superficie de los pocillo de la microplaca puede detectarse exponiendo la guía de ondas a una fuente de luz de banda ancha. El cambio de longitud de onda resonante resultante (medido en picómetros (pm)) es proporcional a la masa unida a la superficie. Las placas bioquímicas Epic (Corning, Lowell, MA) se activaron añadiendo de 15  $\mu$ l/pocillo de EDC 200 mM y Sulfo-NHS 50 mM (Pierce Thermo Scientific, Rockford, IL) y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con agua MilliQ y se secaron por centrifugación (1 minuto a 400 rpm). La inmovilización de BRD4 se logró resuspendiendo la proteína a una concentración de 150  $\mu$ g/ml en HEPES 20 mM (pH 7) y añadiendo 10  $\mu$ l/pocillo. Las placas Epic resultantes se incubaron durante la noche a 4° C y posteriormente se bloquearon con tampón de borato 150 mM (pH 9,2) suplementado con etanolamina 200 mM (Sigma) durante 15 minutos, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,4, NaCl 150 mM, Tween20 al 0,01%, DMSO al 2%). Se añadió tampón de ensayo (15  $\mu$ l/pocillo) y después de 2 horas de incubación, se tomó una lectura de referencia para determinar la cantidad de BRD4 inmovilizado. Se añadió compuesto/inhibidor a cada pocillo en una serie de dilución triplicada con una concentración inicial de 20  $\mu$ M y cada concentración de compuesto se dosificó por cuadruplicado. Se permitió que la unión del compuesto/inhibidor a BRD4 alcanzara el equilibrio (aproximadamente 1 hora) antes de tomar una segunda lectura. La unión del compuesto/inhibidor se determinó calculando la diferencia entre el valor de referencia (primera lectura) y la segunda lectura. La respuesta de unión resultante se ajustó a una isoterma de unión a un único sitio para determinar una constante de disociación de equilibrio ( $K_d$ ). Los valores informados en la Tabla 1 se redondearon al número entero más cercano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IC:



en donde:

25  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, haloalquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^{2a}R^{2b}$ , carboxilo,  $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ ,  $OR^{2c}$ , alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, arilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heteroarilo  $C_{3-12}$  sustituido o no sustituido;

30 en donde cada  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{2c}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido; o  $R^a$  y  $R^{2b}$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido o heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido; en donde el heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido o el heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

35 W es N o  $CR^W$ ;

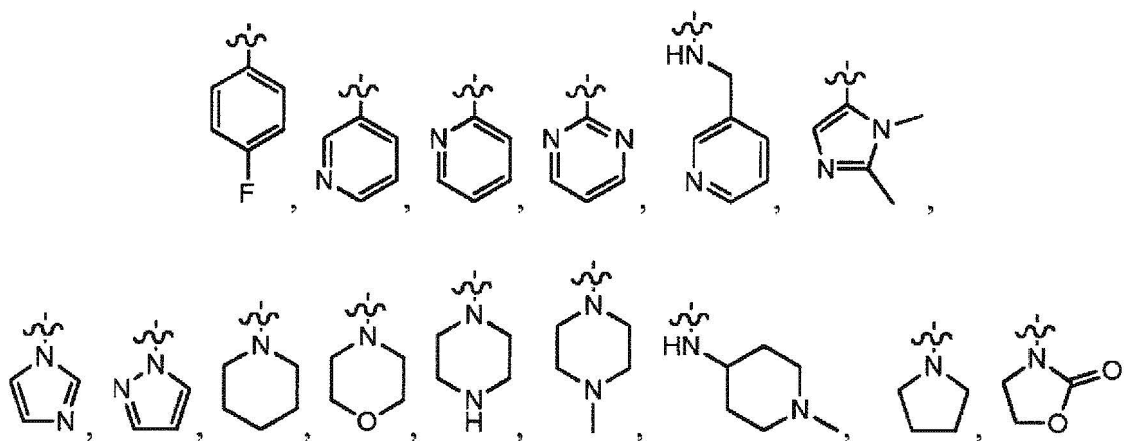
en donde  $R^W$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido, y alcoxi  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido;

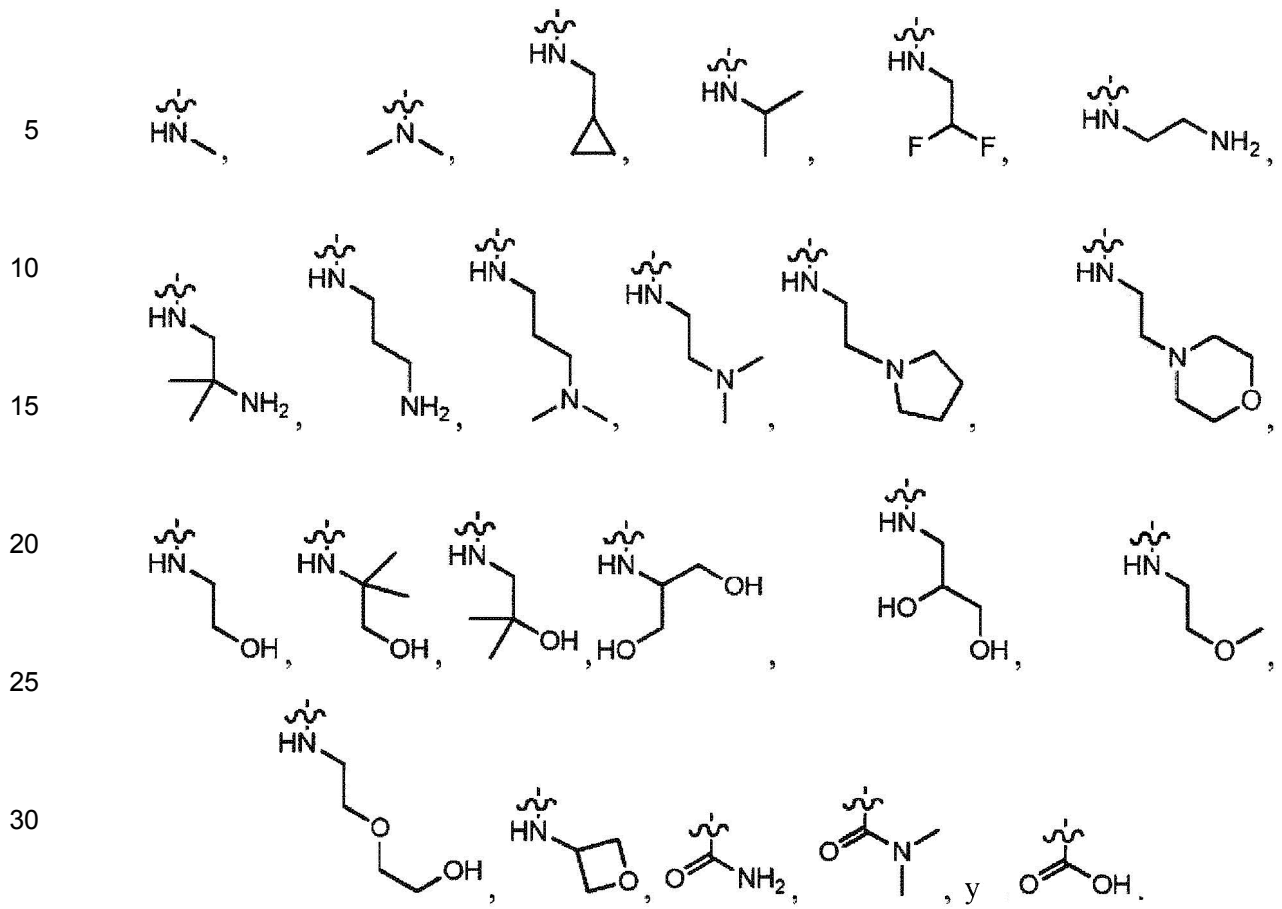
$R^3$  es hidrógeno;

40  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo  $C_{1-8}$ , alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido, cicloalquilo  $C_{3-8}$  no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido, y heteroarilo  $C_{3-12}$  no sustituido o sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, bromo, ciano, amino no sustituido,



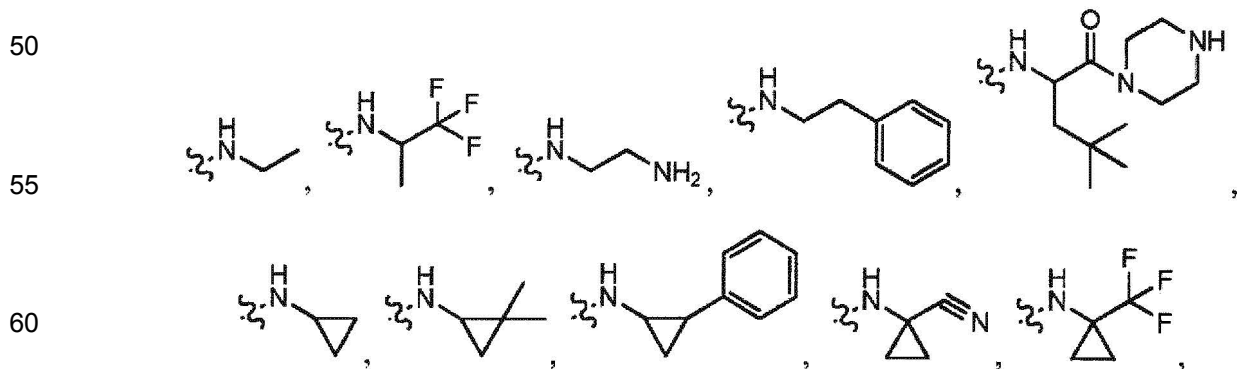


35 **3.** El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

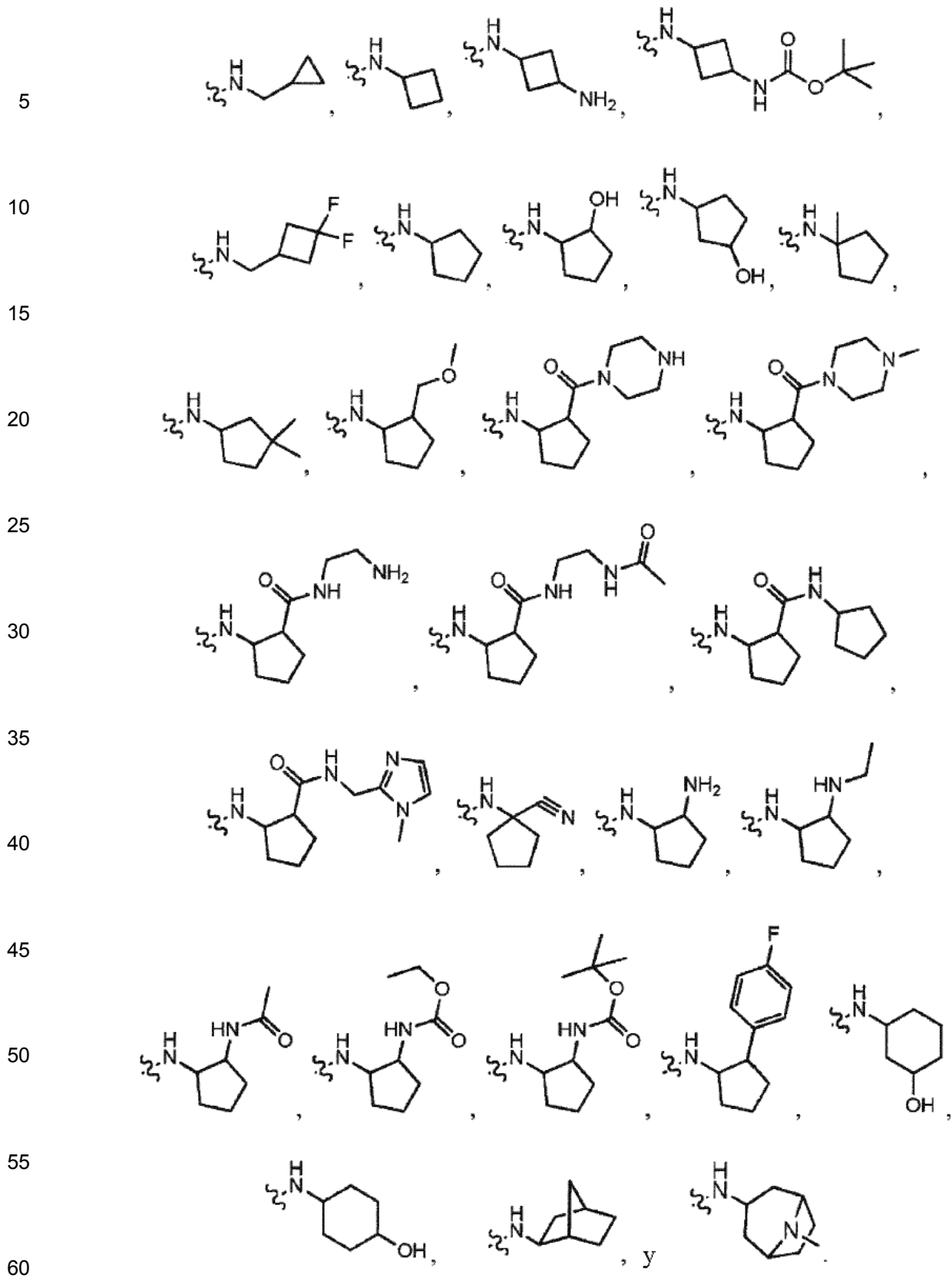
40 **4.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



se selecciona del grupo que consiste de



65



5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es CR<sup>w</sup>, en donde R<sup>w</sup> es hidrógeno.

65 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se

selecciona del grupo que consiste de:

- 5 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 3-bromo-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 10 3-ciano-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piridin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 15 3-amino-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-morfolino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperazin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-hidroxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-metoxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 20 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-(dimetilamino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-(2-oxooxazolidin-3-il)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 25 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((piridin-3-ilmetil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopropil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 30 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;  
 ácido 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;  
 5-(N-ciclopentilsulfamoil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N,N-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;  
 N-ciclopentil-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(isopropilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 35 3-((2-aminoetil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-((2,2-difluoroetil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-((2-metoxietil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 40 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-((2-(dimetilamino)etil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-morfolinoetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 45 N-ciclopentil-3-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-((2,3-dihidroxiopropil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 3-((3-aminopropil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-3-((3-(dimetilamino)propil)amino)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 50 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(oxetan-3-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;  
 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida;
- 55 N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida; y  
 3-((2-amino-2-metilpropil)amino)-N-ciclopentil-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-sulfonamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de portadores, adyuvantes, y excipientes.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que responde a la inhibición del bromodominio en un sujeto.

9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el bromodominio es proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4).



**10.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad o afección es un tumor sólido.

5 **11.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad o afección es un linfoma.

10 **12.** El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el sujeto es un humano.

**13.** El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el compuesto se administra oralmente.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65