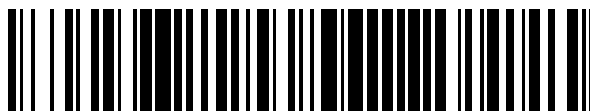


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 827**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/06** (2006.01)

**C07D 498/06** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14721642 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2970282**

54 Título: **Heterociclos tricíclicos como inhibidores de proteína BET**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361794812 P**

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

**23.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COMBS, ANDREW P.;  
SPARKS, RICHARD B.;  
MADUSKUIE, THOMAS P. y  
RODGERS, JAMES D.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 755 827 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Heterociclos tricíclicos como inhibidores de proteína BET

## 5 CAMPO TÉCNICO

**[0001]** La presente descripción se refiere a heterociclos tricíclicos que son inhibidores de proteínas BET tales como BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t y son útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

## 10 ANTECEDENTES

**[0002]** Los genomas de los organismos eucariotas son altamente organizado dentro del núcleo de la célula. El ADN se empaqueta en cromatina envolviendo un núcleo de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Estos nucleosomas se compactan por agregación y plegamiento para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de condensación, y la estanqueidad de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante El proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña un papel fundamental en la regulación de la transcripción génica regulando el acceso de proteínas al ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas histonas, principalmente dentro de las colas de las histonas H3 y H4 que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma central. Estas modificaciones reversibles incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas que modifican residuos específicos dentro de la cola de la histona, formando así un código epigenético. Otras proteínas nucleares se unen a estas marcas y producen resultados especificados por esta información a través de regulación de la estructura de la cromatina y la transcripción génica. Cada vez más pruebas vinculan los cambios genéticos con genes que codifican modificadores y reguladores epigenéticos que conducen a marcas de histonas aberrantes en enfermedades como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer.

**[0003]** La acetilación de histonas se asocia típicamente con la activación de la transcripción de genes, como la modificación debilita la interacción entre el ADN y las proteínas histonas, lo que permite un mayor acceso a ADN por la maquinaria transcripcional. Las proteínas específicas se unen a los residuos de lisina acetilada dentro de las histonas para "leer" el código epigenético. Un módulo de proteína altamente conservado llamado bromodominio se une a los residuos de lisina acetilada en la histona y otras proteínas. Hay más de 60 proteínas que contienen bromodominio en el genoma humano.

**[0004]** La familia BET (bromodominio y Extra-Terminal) de proteínas que contienen bromodominio comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que comparten una organización estructural conservada que contiene bromodominios tándem N-terminales capaces de unirse a residuos de lisina acetilados de histonas y otras proteínas. BRD2, BRD3 y BRD4 se expresan de forma ubicua, mientras que BRD-t se limita a las células germinales. Las proteínas BRD desempeñan funciones esenciales, pero no superpuestas, en la regulación de la transcripción génica y el control del crecimiento celular. Las proteínas BET están asociadas con complejos de proteínas grandes, incluidos Mediador, PAFc y complejo de súper alargamiento que regulan muchos aspectos de la transcripción génica. Se ha demostrado que las proteínas BRD2 y BRD4 permanecen en complejo con los cromosomas durante la mitosis y son necesarias para promover la transcripción de genes críticos, como la ciclina D y c-Myc, que inician el ciclo celular. Mochizuki y col., J. Biol. Chem 2008, 283, 9040-9048. BRD4 es esencial para reclutar el complejo del factor de alargamiento traduccional de proteínas a los promotores de genes inducibles que resultan en la fosforilación de la ARN polimerasa II y estimulan la transcripción y elongación productiva de genes. Jang y col., Mol. Cell, 2005, 19, 523-534. En algunos casos, una actividad quinasa de BRD4 puede fosforilar directamente y activar la ARN polimerasa II. Devaiah y col., Proc. Nat. Acad. Sci., Estados Unidos. 2012, 109, 6927-6932. Las células que carecen de BRD4 muestran una progresión deteriorada a través del ciclo celular. Se informa que BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos activamente y pueden estar involucrados en facilitar el alargamiento transcripcional. Leroy y col., Mol. Cell, 2008, 30, 51-60. Además de las histonas acetiladas, se ha demostrado que las proteínas BET se unen selectivamente a factores de transcripción acetilados, incluida la subunidad RelA de NF-κB y GATA1, lo que regula directamente la actividad transcripcional de estas proteínas para controlar la expresión de genes implicados en la inflamación y la diferenciación hematopoyética. Huang y col., Mol. Cell Biol., 2009, 29, 1375-1387; Lamonica y col., Proc. Nat. Acad. Sci., EE.UU., 2011, 108, E159-168.

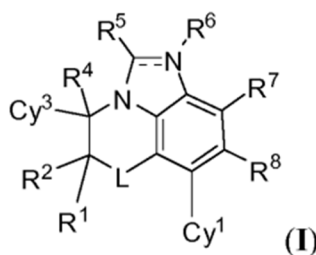
**[0005]** Una translocación recurrente que implica NUT (proteína nuclear en los testículos) con BRD3 o BRD4 para formar una novela de fusión oncogén, BRD-NUT, se encuentra en una forma altamente maligno de neoplasia epiteliales. French et al., Cancer Res., 2003, 63, 304-307; French y col., J. Clin. Oncol., 2004, 22, 4135-4139. La ablación selectiva de este oncogén restaura la diferenciación celular normal y revierte el fenotipo tumorigénico. Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468, 1068-1073. Se ha demostrado que la eliminación genética de BRD2, BRD3 y BRD4 perjudica el crecimiento y la viabilidad de una amplia gama de células tumorales hematológicas y sólidas. Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524-528; Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917. Además de un papel en el cáncer, las proteínas BET regulan las respuestas inflamatorias al desafío bacteriano, y un modelo de ratón hipomorfo BRD2 mostró niveles dramáticamente más bajos de citocinas inflamatorias y protección contra la diabetes inducida por la obesidad. Wang y col., Biochem. J., 2009, 425, 71-83; Belkina y col., J. Immunol. 102838, publicación en línea antes

de la impresión, 18 de febrero de 2013. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas BET para unir sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación viral o usan proteínas BET para facilitar la transcripción de genes virales y represión. You et al., Cell, 2004, 117, 349-60; Zhu et al., Cell Reports, 2012, 2, 807-816.

[0006] Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos que modulan la actividad de la familia de proteínas BET, incluidos BRD2, BRD3 y BRD4, que se pueden usar para tratar enfermedades asociadas a proteínas BET como el cáncer. Los compuestos de la invención ayudan a satisfacer esta necesidad.

## RESUMEN

[0007] La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un compuesto de Fórmula (I):



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

[0008] La presente descripción también proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0009] La presente descripción también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento de cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0010] Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

## DETALLADA DESCRIPCIÓN

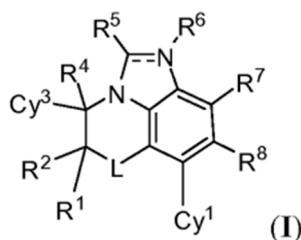
[0011] Por los términos "por ejemplo," y "tales como," y equivalentes gramaticales del mismo, la frase "y sin limitación" se entiende que siga menos que se indique explícitamente lo contrario.

[0012] Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0013] El término "aproximadamente" significa "alrededor de" (por ejemplo, más o menos aproximadamente 10% del valor indicado).

## I. COMPUESTOS

[0014] La presente descripción se refiere, entre otras cosas, a un compuesto de un compuesto inhibidor de la proteína BET de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

— representa un enlace sencillo o un doble enlace;  
L es CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>; proporcionado ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S;

alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>, en donde un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H, C(=O)NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, C(=O)R<sup>14a</sup>, C(=O)OR<sup>14a</sup>, o C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, OR<sup>14a</sup>, SR<sup>14a</sup>, CN, C(=O)R<sup>14a</sup>, C(=O)NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, C(=O)OR<sup>14a</sup>, OC(=O)R<sup>14b</sup>, OC(=O)NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)R<sup>14b</sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)OR<sup>14b</sup>, S(=O)R<sup>14a</sup>, S(=O)NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>, NR<sup>14a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>14b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>14aR<sup>14b</sup></sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C---N es un enlace simple, alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15aR<sup>15b</sup></sup>, -C(=O)NR<sup>15aR<sup>15b</sup></sup>, C(=O)OR<sup>15a</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> alcoxi, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en el que dichos alquilo, alqueno y alquino de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>16</sup>;

alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>2-3</sub> alqueno, C<sub>2-3</sub> alquino, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> de R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>18</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan independientemente de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH;

R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>;

R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;

5 R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo de R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>; o R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

10 R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>; o R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

15 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

20 R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup> y NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>a</sup>;

25 R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C(O)R<sup>e</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, y fenilo opcionalmente sustituido por C<sub>1-4</sub> alcoxi;

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>e</sup> es cada vez que aparece C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de fenilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

R<sup>f</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo;

30 R<sup>9</sup> y R<sup>h</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-4</sub> alquilo; R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

35 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en el que dichos C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionado de R<sup>20</sup>; o

45 R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

50 R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

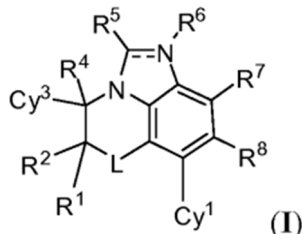
55 R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; y

60 R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di (C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo O-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di (C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-

65

NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

**[0015]** La presente descripción se refiere, entre otras cosas, a un compuesto de un compuesto inhibidor de la proteína BET de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1d1</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1d1</sup>;

siempre que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S; alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>, en donde un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C --- N es un enlace simple, alternativamente, cuando C --- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alquenilo, y alquinilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>;

alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>2-3</sub> alquenilo, C<sub>2-3</sub> alquinilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> de R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>18</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan independientemente de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>,

- y  $C(=O)NR^cR^d$ ,  
 R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y  $C(=O)NR^cR^d$ ;
- 5 R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>,  $C(=O)R^{b3}$ ,  $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=O)OR^{a3}$ ,  $OC(=O)R^{b3}$ ,  $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$ , NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>,  $C(=O)R^{b3}$ ,  $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=O)OR^{a3}$ ,  $OC(=O)R^{b3}$ ,  $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$ , NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;
- 10 R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>,  $C(=O)R^{b5}$ ,  $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=O)OR^{a5}$ ,  $OC(=O)R^{b5}$ ,  $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$ , NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;
- 15 R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;
- R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>,  $C(=O)R^{b6}$ ,  $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(=O)OR^{a6}$ ,  $OC(=O)R^{b6}$ ,  $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$ , NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 20 R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y  $C(=O)NR^cR^d$ ;
- 25 R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo;
- R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;
- R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 30 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>,  $C(=O)R^{b4}$ ,  $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=O)OR^{a4}$ ,  $OC(=O)R^{b4}$ ,  $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ , NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;
- 35 R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 40 R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 45 R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 50 alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 55 R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;
- 60 y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, alquilo C<sub>1-4</sub> S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-;
- 65

**[0016]** En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I):

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

- 5 Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)OR<sup>a1</sup></sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)R<sup>b1</sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup></sup>, NR<sup>c1C(=O)OR<sup>a1</sup></sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>;
- 15 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-; siempre que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S;
- 20 Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>;
- 25 adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;
- 30 R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;
- R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C---N es un enlace simple, alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15aR<sup>15b</sup></sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;
- 35 R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alqueno, y alquino de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>;
- 40 alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;
- 45 R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;
- 50 R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-;
- R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-3</sub> alquilo;
- R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;
- 55 R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo o a<sub>3</sub>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)R<sup>b3</sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)OR<sup>a3</sup></sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)R<sup>b3</sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup></sup>, NR<sup>c3C(=O)OR<sup>a3</sup></sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3R<sup>d3</sup></sup>;
- 60 R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, NR<sup>c5C(=O)R<sup>b5</sup></sup>, NR<sup>c5C(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup></sup>, NR<sup>c5C(=O)OR<sup>a5</sup></sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5R<sup>d5</sup></sup>;
- R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;
- 65 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup>, NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup>, NR<sup>c6C(=O)R<sup>b6</sup></sup>, NR<sup>c6C(=O)NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup></sup>, NR<sup>c6C(=O)OR<sup>a6</sup></sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup></sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6R<sup>d6</sup></sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S,



y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente R<sup>20</sup>;

5 R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

10 R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

15 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

20 R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

25 R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

30 R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

35 R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

40 R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

45 y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilS(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

**[0017]** En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I):

50 --- representa un enlace sencillo o un doble enlace.

L es O;

Cy<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de cinco miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho heteroarilo de cinco miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

55 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, F y C<sub>1-6</sub> alquilo.

65 Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido

con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>.

adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado.

5 R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C--- N es un enlace simple, alternativamente, cuando C--- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y 4- El heterocicloalquilo de 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.

10 R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alquenoilo, y alquinilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>.

15 R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>.

R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

20 R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

30 R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>.

35 R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>.

40 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>20</sup>.

45 R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo.

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

50 R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

55 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.

60 R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

65 R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub>

alquínulo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo y C<sub>2-6</sub> alquínulo formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo, C<sub>2-6</sub> alquínulo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquénulo, alquínulo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilS(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

**[0018]** En algunas realizaciones:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es O;

Cy<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de cinco miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho heteroarilo de cinco miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo, C<sub>2-6</sub> alquínulo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> y C(=O)OR<sup>a1</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, F y C<sub>1-6</sub> alquilo.

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>;

adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C--- N es un enlace simple, alternativamente, cuando C--- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo, C<sub>2-6</sub> alquínulo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en el que dicho alquilo de R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente R<sup>16</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, fenilo, y grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho grupo alquilo, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, y C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo, C<sub>2-6</sub> alquínulo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquénulo y C<sub>2-6</sub> alquínulo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> y NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>;

R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>20</sup> seleccionados independientemente.

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo.

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo.

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquino formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>ba</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)O<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.

R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

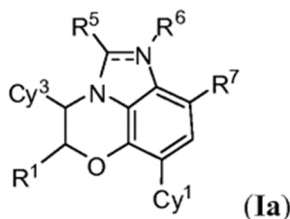
R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo. alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

R<sup>b6</sup> se selecciona independientemente en cada caso de C<sub>1-6</sub> alquilo.

y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

**[0019]** En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de isoxazolilo y pirazolilo, en donde dicho isoxazolilo y pirazolilo de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

R<sup>1</sup> se selecciona de H, metilo, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)<sub>n</sub>(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)<sub>n</sub>(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -C(=O)NCH<sub>3</sub>;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofurano, en donde dicho fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofurano de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 3, con grupos 2 o 3 seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>.

R<sup>5</sup> es = O cuando C---N es un enlace simple,

alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es H, metilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>3</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>), -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, morfolinilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, azetidino, hidroxiazetidino, piperazino, butoxicarbonilpiperazino y fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, metilo, etilo y propilo en donde dicho metilo, etilo y propilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>16</sup>.

R<sup>7</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, metilo, metoxi, etoxi, CN, fenilo y piridinilo;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, metilo, etilo, cloro y metoxi;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, F, CN, metoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(=O)OH, -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, morfolinilo y piperidinilo.

**[0020]** En algunas realizaciones de los compuestos descritos anteriormente, L es O

**[0021]** En algunas realizaciones, L es S.

**[0022]** En algunas realizaciones, L es CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>.

**[0023]** En algunas realizaciones, L es CH<sub>2</sub>.

**[0024]** En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es isoxazolilo sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

**[0025]** En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es pirazolilo sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

**[0026]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de H, metilo, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0027]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de H, metilo, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0028]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es H.

**[0029]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

**[0030]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0031]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0032]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

**[0033]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0034]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -C(=O)N(H)CH<sub>3</sub>.

**[0035]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -C(=O)NH<sub>2</sub>.

**[0036]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

**[0037]** En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es H.

**[0038]** En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.

**[0039]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidrofuranilo, y piperinilo, en el que dicho fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidrofuranilo, y piperidinilo de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>.

**[0040]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo, en el que dichos fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>.

**[0041]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente a partir de R<sup>13</sup>.

**[0042]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente a partir de R<sup>13</sup>.

**[0043]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es oxidopiridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>.

- [0044]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente a partir de R<sup>13</sup>.
- 5 **[0045]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente a partir de R<sup>13</sup>.
- [0046]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> se dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>.
- 10 **[0047]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> se tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>.
- [0048]** En algunas realizaciones, Cy<sup>3</sup> es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente a partir de R<sup>13</sup>.
- 15 **[0049]** En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>.
- [0050]** En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H.
- [0051]** En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es = O cuando C---N es un enlace sencillo.
- [0052]** En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es = S cuando C---N es un enlace sencillo.
- 25 **[0053]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, -CH=CH<sub>2</sub>, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 30 **[0054]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, -CH=CH<sub>2</sub>, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)R<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,4-diazepanilo, morfolinilo y octahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, en donde dicho C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,4-diazepanilo, morfolinilo y octahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 35 **[0055]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es H, metilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>3</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, morfolinilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, azetidino, hidroxiazetidino, piperazinilo, butoxicarbonilpiperazinilo o fenilo.
- 40 **[0056]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de un grupo heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicha 4-6 heterocicloalquilo de de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 45 **[0057]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, o piperazinilo, en donde dicho pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, o piperazinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 50 **[0058]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es pirrolidinilo, en donde dicho pirrolidinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 55 **[0059]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- [0060]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es azetidino, en el que dicho azetidino de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 60 **[0061]** En algunas realizaciones, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es piperazinilo, en donde dicho piperazinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
- 65 **[0062]** En algunas realizaciones, R<sup>15</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, CN, OR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y C<sub>3-7</sub> cicloalquilo.

- 5 **[0063]** En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es H, C<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>1-4</sub> alcoxi.
- [0064]** En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es H, metilo, o metoxi.
- 10 **[0065]** En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es H.
- [0066]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>.
- [0067]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, CN, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, y 1,2, 3,6-tetrahidropiridinilo, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, alqueno C<sub>2-6</sub>, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>.
- 20 **[0068]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, y CN.
- 25 **[0069]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> se selecciona de H, Br, metilo, y CN.
- [0070]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es H.
- [0071]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es Br.
- 30 **[0072]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es metilo.
- [0073]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es CN.
- 35 **[0074]** En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona de H, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, y CN.
- [0075]** En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es H.
- 40 **[0076]** Se entiende que cuando C=N es un doble enlace, entonces R<sup>6</sup> está ausente. En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:
- 45 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 (4*R*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]benzonitrilo;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(3-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 50 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2,4-difluorfenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-(2-morfolina-4-iletilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 55 7-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3-metilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 (4*R*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 60 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1-oxidopiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 4-ciclohexilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(tetrahydrofurano-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 65 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-

carboxilato;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1,3-tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N*-  
 5 etilacetamida;  
 etil7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-  
 carboxilato;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-  
 carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-isopropil-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 10 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]etanol;  
 15 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]propano-1-  
 ol;  
 1-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]propano-2-  
 ol;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]-2-  
 20 metilpropano-1-ol;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo](metilo)amino]etanol;  
 7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 9-bromo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 25 9-metilo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperazina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2,4-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 30 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,9-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(1,4-dimetilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 35 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-  
 5-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-  
*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 40 2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N*-  
 (2-  
 hidroxietil)acetamida;  
 2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-  
*N,N*-dimetilacetamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-9-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 45 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ol;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol;  
 50 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol;  
 y 4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-  
 carboxilato;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0078]** En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5,5-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-  
 60 ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-  
 2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 4-(1-acetilpiperidina-2-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-  
 65 ona;  
 [7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]acetato de



metilo;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(hidroximetilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida;

*N*-{7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo}metilo}acetamida;

4-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-[1-(metilsulfonil)piperidina-2-ilo]-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

5-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-ilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida;

4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-pirimidin-5-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

(2*E*)-3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-ilo]acrilato de etilo;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;

(1*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diol;

1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]etanol;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-carboxilato de *terc*-butilo;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(morfolina-4-ilcarbonil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;

*terc*-butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato;

3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo;

5-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo;

4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(4*S*)-2-(1-acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;

(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 5 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperidina-3-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 10 (4S)-2-(1-acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 15 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-4-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)piperidina-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilpirrolidin-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 20 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)pirrolidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 25 (4S)-2-(1-acetilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilpiperidina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 30 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)piperidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 35 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-[5-(Hidroximetilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-[5-(Fluorometilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 40 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxamida;  
 45 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-metilpiridina-2-carboxamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;  
 4-[2-(Aminometilo)piridina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 50 N-({3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ilo}metilo)acetamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxilato de metilo;  
 55 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-etilpiridina-2-carboxamida;  
 N-Ciclopropilo-3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-(2-hidroxi-etil)piridina-2-carboxamida;  
 60 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida;  
 (4S)-9-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 65 N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo)acetamida;

N-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo]-2-fenilacetamida;  
 N-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo]-2-metoxiacetamida;  
 5 N-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo]metanosulfonamida;  
 N-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo]-N'-isopropilurea;  
 10 2-(Dimetilamino)-N-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo]acetamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-idroxietil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-isopropilpirrolidina-3-carboxamida;  
 15 1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpirrolidina-3-ol;  
 4-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-sulfonamida;  
 20 (4S)-2-(4-acetilo-1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepano-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperazina-1-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 25 2-{4-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}-N,N-dimetilacetamida;  
 2-ciano-N-[(3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-N-metilacetamida;  
 N-[(3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]morfolina-4-carboxamida;  
 30 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 [(3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]carbamato de metilo;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-N,N-dimetilo-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 35 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-etilo-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 40 (3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol;  
 45 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-metilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 50 (4S)-2-azetidina-1-ilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol;  
 4-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1-piperazina-2-ona;  
 4-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato;  
 (3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 60 (3S)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ol;  
 (3R)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol;  
 65 (3S)-1-[[4S]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-

ilo]piperidina-3-ol;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpiperidina-4-amina;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-2-ona;  
 5 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-isopropilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 10 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carbonitrilo;  
 {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanol;  
 15 2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}etanol;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-fenilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(4-bencilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 20 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-amina;  
 25 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-amina;  
 {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 30 {(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 (4S)-2-[4-(ciclopropilmetilo)piperazina-1-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-metoxietil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 35 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo](metilo)amino]etanol;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 40 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carboxamida;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpiperidina-4-carboxamida;  
 45 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}acetamida;  
 2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}acetamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-etilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 50 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 55 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-4-metilpiperidina-4-ol;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpiperazin-2-ona;  
 {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 60 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo;  
 2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]etanol;  
 65 (2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino)etilo}carbamato de terc-butilo;

N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diamina;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;  
 5 N-[(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina;  
 10 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2-metoxiacetamida;  
 15 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]ciclopropanocarboxamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]metanosulfonamida;  
 20 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]propanamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2-metilpropanamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]ciclobutanocarboxamida;  
 25 2-ciano-N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;  
 30 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]etanosulfonamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]propano-1-sulfonamida;  
 N'-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-N,N-dimetilurea;  
 35 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]propano-2-sulfonamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]ciclopropanosulfonamida;  
 [(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]metilcarbamato de metilo;  
 40 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-N-metilmetanosulfonamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2-metoxi-N-metilacetamida;  
 45 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-N-metilacetamida;  
 (4S)-2-(4-acetilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionilpiperazina-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 50 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidina-1-iletilo)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 55 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-sulfonamida;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-amina;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo]acetamida;  
 60 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo]propanamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo]-2-metilpropanamida;  
 65 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo]-2-metoxiacetamida;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}ciclopropanocarboxamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}ciclobutanocarboxamida;  
 5 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}metanosulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}etanosulfonamida;  
 10 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}propano-2-sulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanosulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2-metoxiacetamida;  
 15 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida;  
 20 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionil-1,4-diazepano-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)-1,4-diazepano-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 25 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-carboxamida;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-etilpirrolidina-3-carboxamida;  
 30 (3R)-N-ciclopropilo-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-carboxamida;  
 (4S)-8,9-dicloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(isopropilamino)metilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 35 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-tiona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 40 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(6-hidroxi-piridina-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 45 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-piridina-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-piridina-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 50 9-(anilinetilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(4-metoxibencil)amino]metilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxi-2-metilpropilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 55 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 9-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 60 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 y 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 **[0079]** Cuando los compuestos mencionados anteriormente contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser

cualquiera de los posibles estereoisómeros. En compuestos con un solo centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (*R*) o (*S*). En compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada uno independientemente (*R*) o (*S*), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (*R*) y (*R*), (*R*) y (*S*); (*S*) y (*R*), o (*S*) y (*S*). En compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales puede ser cada uno independientemente (*R*) o (*S*), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (*R*), (*R*) y (*R*); (*R*), (*R*) y (*S*); (*R*), (*S*) y (*R*); (*R*), (*S*) y (*S*); (*S*), (*R*) y (*R*); (*S*), (*R*) y (*S*); (*S*), (*S*) y (*R*); o (*S*), (*S*) y (*S*).

**[0080]** Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de distintos modos de realización, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

**[0081]** El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El átomo de hidrógeno se elimina formalmente y se reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. El término "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término " $C_{n-m}$ " indica un rango que incluye los puntos finales, en donde *n* y *m* son enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  y similares.

**[0082]** El término "*n*-miembros", donde *n* es un entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es *n*. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

**[0083]** Tal como se utiliza aquí, el término " $C_{n-m}$  alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo saturado grupo hidrocarbonado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

**[0084]** Tal como se utiliza aquí, el término " $C_{n-m}$  alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono.

**[0085]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, etano-1,2-diilo, propano-1, 3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metilo-propano-1,3-diilo y similares.

**[0086]** Como se usa en el presente documento, " $C_{n-m}$  alquenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

**[0087]** Como se usa en el presente documento, " $C_{n-m}$  alquinilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene *n* a *m* átomos de carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

**[0088]** Tal como se utiliza aquí, el término " $C_{n-m}$  alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en el que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

**[0089]** Tal como se utiliza aquí, el término "di- $C_{n-m}$ -alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)<sub>2</sub>, en el que los dos grupos alquilo cada uno tiene, independientemente, *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

**[0090]** Como se usa en este documento, el término "tio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -SH.

- 5 **[0091]** Tal como se utiliza aquí, el término " $C_{n-m}$  alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-S$ -alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
- [0092]** Como se usa en este documento, el término " $C_{n-m}$  alquilsulfinito", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-S(=O)$ -alquilo, en el que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 **[0093]** Como se usa en este documento, el término " $C_{n-m}$  alquilsulfonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-S(=O)_2$ -alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
- 15 **[0094]** Tal como se utiliza aquí, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NH_2$ .
- [0095]** Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo monocíclico o policíclico (*p. ej.*, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) de hidrocarburo aromático, tales como, pero no limitado a fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, arilo es  $C_{6-10}$  arilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.
- 20 **[0096]** Tal como se utiliza aquí, el término "arilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-arilo. En algunas realizaciones, arilalquilo es  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-3}$  alquilo. En algunas realizaciones, arilalquilo es  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-4}$  alquilo. En algunas realizaciones, arilalquilo es bencilo.
- 25 **[0097]** Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo  $-C(=O)-$ .
- 30 **[0098]** Tal como se utiliza aquí, el término "carboxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-C(=O)OH$ .
- [0099]** Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenos como parte del anillo de estructura. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas formas de realización, cicloalquilo es  $C_{3-7}$  cicloalquilo, que es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 35 **[0100]** Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-cicloalquilo. En algunas realizaciones, cicloalquilalquilo es  $C_{3-7}$  cicloalquilo- $C_{1-3}$  alquilo, en el que el cicloalquilo porción es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, cicloalquilalquilo es  $C_{3-7}$  cicloalquilo- $C_{1-4}$  alquilo, en el que la porción de cicloalquilo es monocíclica o bicíclica.
- 40 **[0101]** Como se usa en el presente documento, " $C_{n-m}$  haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-O$ -haloalquilo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es  $OCF_3$ . Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es  $OCHF_2$ . En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
- 45 **[0102]** Tal como se utiliza aquí, el término "halo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas formas de realización, grupos halo ejemplares son F.
- 50 **[0103]** Tal como se utiliza aquí, el término " $C_{n-m}$  haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un alquilo que tiene de un átomo de halógeno a  $2s + 1$  átomos de halógeno que puede ser igual o diferente, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.
- 55 **[0104]** Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a
- 60
- 65



un anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) fracción de hidrocarburo aromático, que tiene uno o más miembros de anillo heteroatómico seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo C<sub>1-9</sub> de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el (los) anillo (s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, tiazol, imidazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1,2-*b*]tiazol, purina o similares.

**[0105]** Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos de anillo que comprende carbono y uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S. Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

**[0106]** Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

**[0107]** Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-heteroarilo. En algunas realizaciones, heteroarilalquilo es C<sub>1-9</sub> heteroarilo-C<sub>1-3</sub> alquilo, en el que la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, heteroarilalquilo es C<sub>1-9</sub> heteroarilalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, en el que la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

**[0108]** Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere al sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más alquilenos o alquinilenos como parte del anillo de la estructura, y que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando los grupos heterocicloalquilo contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), que incluyen sistemas espiro. También se incluyen en la definición de restos de heterocicloalquilo que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, dihidrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo o anillos del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C<sub>2-9</sub> de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y pirano.

**[0109]** Tal como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, heterocicloalquilalquilo es C<sub>2-9</sub> heterocicloalquil-C<sub>1-3</sub> alquilo, en donde la parte de heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico y tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, heterocicloalquilalquilo es C<sub>2-9</sub> heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, en el que la porción de heterocicloalquilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

**[0110]** Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

**[0111]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como

las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido  $\beta$ -camporsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexetilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

**[0112]** La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.

**[0113]** Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactim, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, *1H*- y *3H*-imidazol, *1H*-, *2H*- y *4H*- 1,2,4-triazol, *1H*- y *2H*-isoindol, y *1H*- y *2H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

**[0114]** Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa.

**[0115]** El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular están destinados a incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, en el caso de los anillos de purina, a menos que indicado de otra manera, cuando el nombre o estructura del compuesto tiene el tautómero *9H*, se entiende que el tautómero *7H* también está incluido).

**[0116]** Todos los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

**[0117]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

**[0118]** La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

**[0119]** Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de la habitación", como se usa en este documento, se entienden en la técnica, y se refieren en general a una temperatura de, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura ambiente en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

**[0120]** La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), pág. 1418, Berge y

col., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento incluyen las formas de N-óxido.

5 **[0121]** Las siguientes abreviaturas pueden usarse en la presente memoria: AcOH (ácido acético); Ac<sub>2</sub>O (anhídrido acético); aq. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DIAD (*N,N'*-diisopropilo azidodicarboxilato); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo (s)); h (hora(s)); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametilo-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo) uronio hexafluorofosfato); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetronitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimoles(s)); N (normal); NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sodio sulfato); NH<sub>4</sub>Cl (cloruro de amonio); NH<sub>4</sub>OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); Ph (fenilo); pM (picomolar); POCl<sub>3</sub> (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (tripleto o terciario); TBS (terbutildimetilsililo); terciario; tt (tripleto de tripletes); *t*-Bu (*terc*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg/ml (microgramo(s)); µl (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

## 20 II. SÍNTESIS

**[0122]** Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizadas de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

**[0123]** Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

**[0124]** La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>a</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297; y Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Ed., (Wiley, 2006).

**[0125]** Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (*p. ej.*, <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (*p. ej.*, UV-visible), espectrometría de masas o métodos cromatográficos como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("reparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6 (6), 874-883) y cromatografía de sílice en fase normal.

**[0126]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el **Esquema I**. Los tioles (L = S) o fenoles (L = O) (I) puede alquilarse usando condiciones de alquilación estándar (Cy<sup>3</sup>COC (R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>)-X (ii), X = grupo saliente, como halo (Br, Cl, I o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (*p. ej.*, Cy<sup>3</sup>COC (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-X, donde X = OH (ii), DEAD, Ph<sub>3</sub>P) para proporcionar derivados de tioéter o éter (iii), respectivamente. La ciclación in situ o con calentamiento puede proporcionar imina (iv) que con el tratamiento con un reactivo de Grignard de fórmula R<sup>4</sup>-MgX<sub>1</sub> (X<sub>1</sub> = halo) y la reducción del grupo nitro (por ejemplo, H<sub>2</sub>/Pd/COFe) para dar una amina (v). Los compuestos (v) pueden hacerse reaccionar con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una urea y luego halogenarse con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida para dar haluro tricíclico (vi) donde X = Cl, Br o I o halogenado primero y luego reaccionar con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una urea y dar haluro tricíclico (vi). El compuesto (vi) puede ser alquilado (*p. ej.*, R<sup>6</sup>-X, donde X = halo (X = Br, Cl o I) y una base, tal como trietilamina, NaH o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; o en condiciones de Mitsunobu) para proporcionar la urea tetrasustituída (vii). Finalmente, el grupo halo de (vii) se puede acoplar a M-Cy<sup>1</sup>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy<sup>1</sup>-M es Cy<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub>, o Zn-Cy<sup>1</sup>), bajo condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (*p. ej.*, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (*p. ej.*, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (viii) en donde  $R^5$  es = O. Alternativamente, M-Cy<sup>1</sup> puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy<sup>1</sup>) con acoplamiento al compuesto (vii) por calentamiento de una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para dar un derivado de Fórmula (I) (viii). Alternativamente, la urea (vi) se puede acoplar a M-Cy<sup>1</sup>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico, un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, Cy<sup>1</sup>-M es Cy<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn-Cy<sup>1</sup>), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (*p. ej.*, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (*p. ej.*, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (ix) que puede alquilarse (por ejemplo, R<sup>6</sup>-X, donde X = halo (X = Br, Cl o I) y una base, tal como trietilamina, NaH o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; o en condiciones de Mitsunobu) para proporcionar la urea tetrasustituida de Fórmula (I) (viii). Alternativamente, la urea (vi) se puede convertir en el 2-haloimidazol, como Cl tras el tratamiento con POCl<sub>3</sub>, y luego se trata con una amina (HNRR) para dar benzoimidazol (x) donde R<sup>5</sup> = NRR. Benzoimidazol (x) se puede acoplar a M-Cy<sup>1</sup>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (*p. ej.*, Cy<sup>1</sup>-M es Cy<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub>, o Zn-Cy<sup>1</sup>), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (xi). M-Cy<sup>1</sup> puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de amina del heterociclo Cy<sup>1</sup>) con acoplamiento al compuesto (x) que se realiza calentando con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (*p. ej.*, una base de alcóxido)) para dar un derivado de Fórmula (I) (xi). Alternativamente, la urea (ix) puede convertirse en el 2-haloimidazol, como Cl después del tratamiento con POCl<sub>3</sub>, y luego tratarse con una amina (HNRR) para dar bencimidazol (xi) donde R<sup>5</sup> = NRR o el derivado de cloruro puede ser acoplado a MR<sub>5</sub>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (*p. ej.*, R<sup>5</sup>-M es R<sup>5</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn-R<sup>5</sup>), bajo condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o Negishi estándar condiciones (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (xi). M-Cy<sup>1</sup> puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de la amina del heterociclo Cy<sup>1</sup>) con acoplamiento al haluro de (ix) calentándolo con una base o en condiciones de Buchwald (*p. ej.*, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para dar un derivado de Fórmula (I) (xi). El compuesto amino (v) se puede tratar con un orto-éster, como R<sup>5</sup>C(OEt)<sub>3</sub>, o un aldehído R<sup>5</sup>CHO y NaHSO<sub>3</sub> para dar un bencimidazol que se puede halogenar con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida para dar halo-bencimidazol (x), donde X = Cl, Br o I, o estos dos pasos se pueden ejecutar en el orden opuesto para dar el mismo bencimidazol (x) que se puede convertir adicionalmente en compuestos de Fórmula (I) (xi) como se describió anteriormente.

40

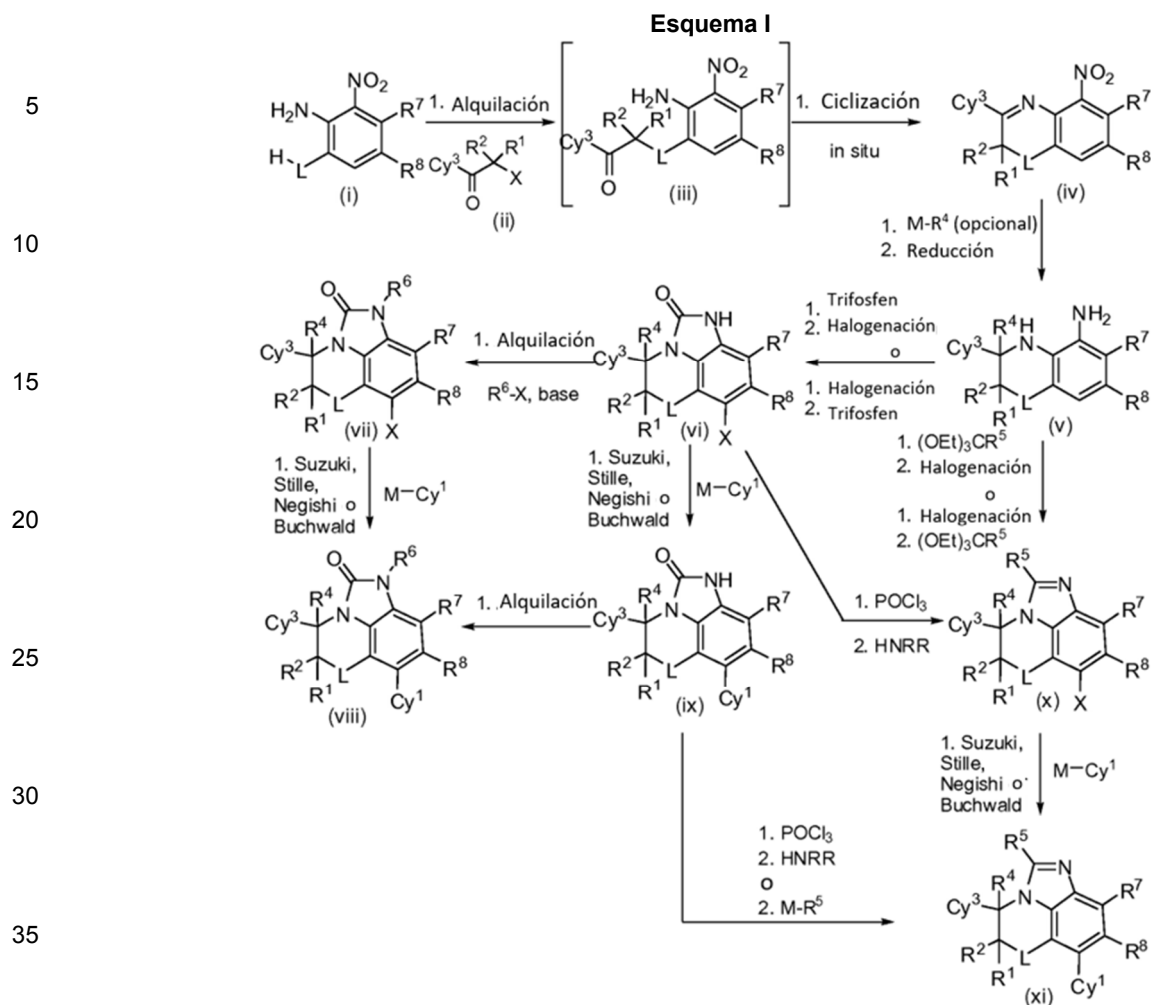
45

50

55

60

65

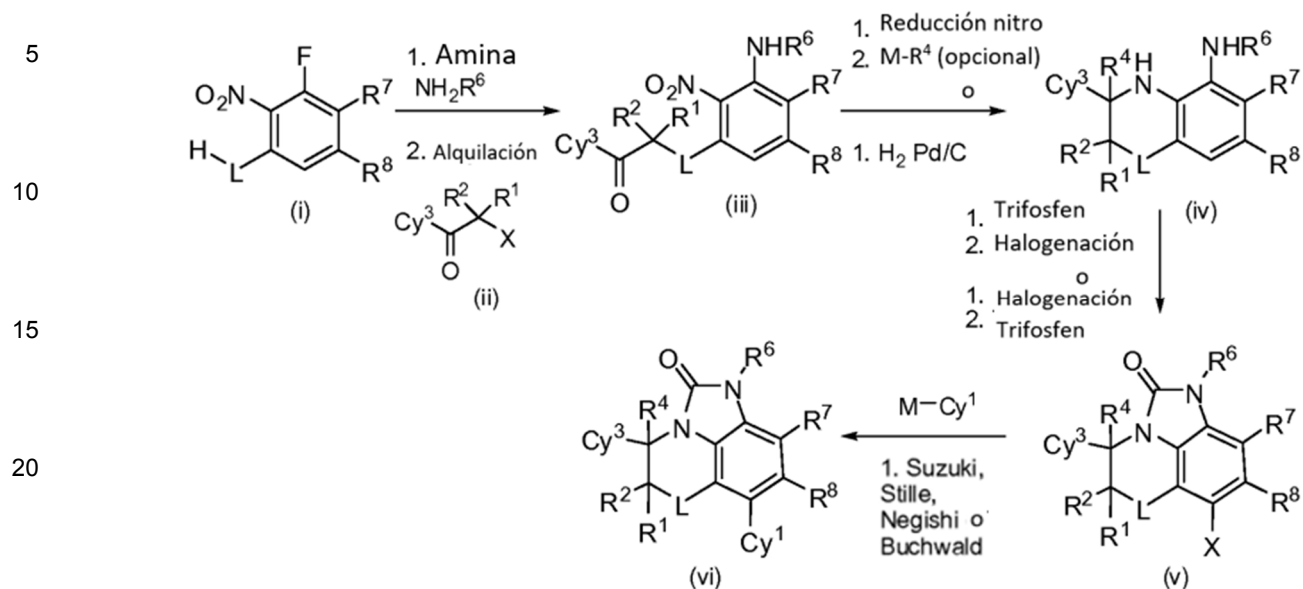


**[0127]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el **Esquema II**. El nitro-haluro (I) puede hacerse reaccionar con una amina, como  $\text{HNR}^6$ , para dar un derivado amino que puede alquilarse con  $\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$  (ii) usando condiciones de alquilación estándar,  $\text{X} =$  grupo saliente, como halo (Br, Cl, I) o mesilato) o condiciones de Mitsunobu (*p. ej.*,  $\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$ , donde  $\text{X} = \text{OH}$  (ii), DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ) para proporcionar derivados de tioéter o éter (iii), respectivamente. La reducción del grupo nitro de (iii) en condiciones estándar (*p. ej.*, Fe o Zn) puede dar el compuesto amino que puede ciclar in situ o al calentar para proporcionar una imina que con el tratamiento con un reactivo de Grignard de fórmula  $\text{R}^4\text{-MgX}_1$  ( $\text{X}_1 =$  halo) para dar una amina (iv) o (iii) se puede reducir con  $\text{H}_2$  sobre Pd/C para dar la amina (iv) donde  $\text{R}^4 = \text{H}$ . Los compuestos (iv) pueden o bien hacer reaccionar con carbonildiimidazol o fosgeno para formar una urea y luego halogenado con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida para dar haluro tricíclico (v) donde  $\text{X} = \text{Cl}$ , Br o I o halogenado primero y luego reaccionar con carbonildiimidazol o fosgeno para formar una urea y dar haluro tricíclico (v). Finalmente, el grupo halo de (v) se puede acoplar a  $\text{M-Cy}^1$ , donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo,  $\text{Cy}^1\text{-M}$  es  $\text{Cy}^1\text{-B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Cy}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$  o  $\text{Zn-Cy}^1$ ), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (*p. ej.*, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (vi).  $\text{M-Cy}^1$  puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de amina del heterociclo  $\text{Cy}^1$ ) con acoplamiento al compuesto (v) mediante calentamiento con una base o en condiciones de Buchwald (*p. ej.*, en la presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (*p. ej.*, una base alcóxido)) para dar un derivado de fórmula (I) (VI).

60

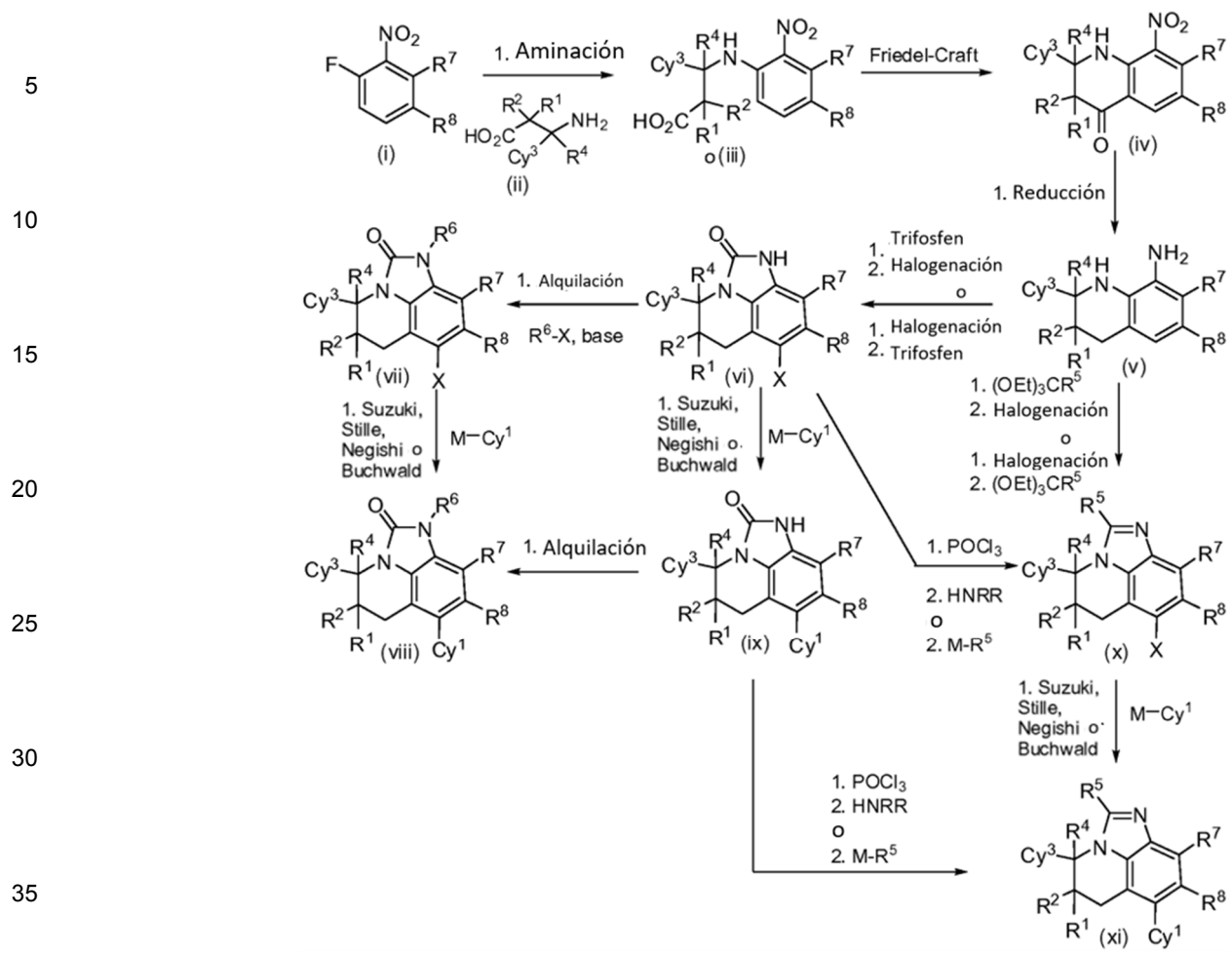
65

## Esquema II



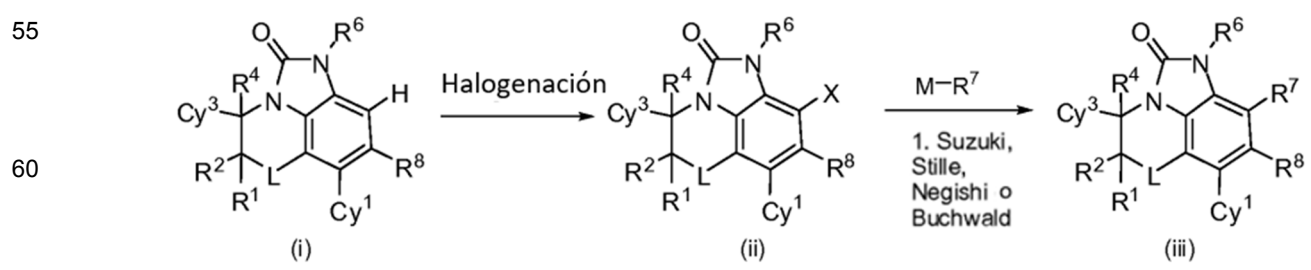
[0128] Los compuestos de la fórmula (I) se puede formar como se muestra en el **Esquema III**. El nitro-haluro (I) se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula HO<sub>2</sub>CC(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)C(Cy<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)-NH<sub>2</sub>, para dar un derivado de ácido carboxílico (iii). La conversión del ácido carboxílico (iii) en un haluro de acilo, como el cloruro de acilo mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo, puede afectar la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts para dar cetona (iv). La reducción del grupo cetona y el grupo nitro de (iv) en condiciones estándar (*p. ej.*, H<sub>2</sub> sobre Pd/C o una reacción de Wolff-Kishner (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, KOH) seguido de la reducción del grupo nitro con Fe) puede dar el derivado de diamina (v). La diamina (v) se puede convertir en compuestos de Fórmula (I) (donde L =CH<sub>2</sub>) por métodos similares para la diamina (v) que se muestran en el **Esquema I**.

Esquema III



[0129] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el Esquema IV. Los compuestos (I) se pueden halogenar con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida para dar haluro tricíclico (v) donde X = Cl, Br o I y el grupo halo de (ii) se pueden acoplar a MR<sub>7</sub>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (p. ej., R<sup>7</sup>-M es R<sup>7</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, R<sup>7</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn-R<sup>7</sup>), según Suzuki estándar condiciones o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de Fórmula (I) (vi). MR<sub>7</sub> puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido a el nitrógeno de la amina del heterociclo R<sup>7</sup>) con acoplamiento al compuesto (ii) se realiza calentando con una base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para dar un derivado de Fórmula (I) (iii).

Esquema IV

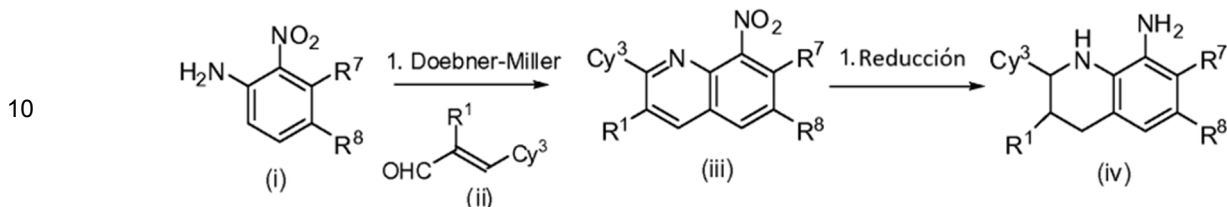


[0130] Los compuestos de fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el esquema V. La nitroanilina (I) se puede hacer reaccionar con un aldehído de fórmula OHCC(R<sup>1</sup>)=CHCy<sup>3</sup> (ii), para dar derivados de quinolona (iii). La

reducción del grupo de quinolina y grupo nitro de (iii) bajo condiciones estándar (*p. ej.*, H<sub>2</sub> sobre Pd/C puede dar el derivado de diamina (iv). Diamina (iv) luego puede ser convertido a compuestos de Fórmula (I) (donde L =CH<sub>2</sub>) por métodos similares para diamina (v) se muestra en el **Esquema I**.

5

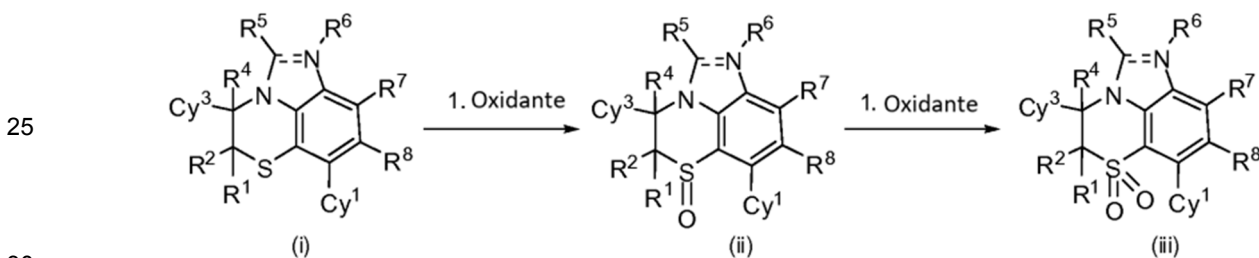
**Esquema V**



15 **[0131]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el **Esquema VI**. El sulfuro (I) puede hacerse reaccionar con un oxidante, tal como *m*CPBA o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o dioxirano, para dar el sulfóxido (ii) que puede ser oxidado adicionalmente con un oxidante, tal como *m*CPBA o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o dioxirano, para dar la sulfona (iii).

20

**Esquema VI**

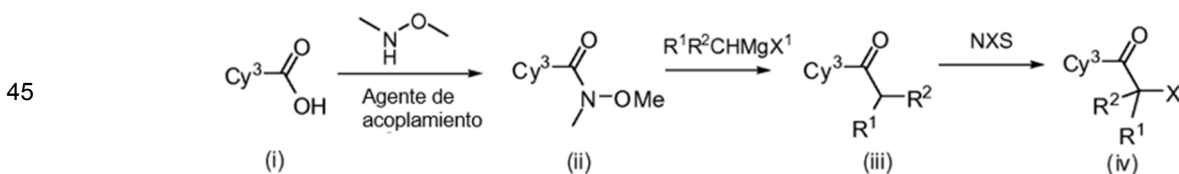


35

**[0132]** Las halocetonas intermedias (ii) del **Esquema I** y el **Esquema II** pueden sintetizarse como se muestra en el **Esquema VII**. El ácido carboxílico (I) puede activarse con un agente de acoplamiento (por ejemplo, HBTU, HATU o EDC) y luego reaccionar con *N,O*-dimetilhidroxilamina para dar un derivado de *N*-metoxi-*N*-metilcarboxamida (ii). La amida (ii) a continuación, se puede hacer reaccionar con un Grignard reactivo de fórmula R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-CH-MgX<sup>1</sup> (X<sub>1</sub> = halo) para dar una cetona (iii) que se puede halogenar con BR<sub>2</sub> o NXS (X = Br, Cl o I) para dar halo-cetona (iv). La halo-cetona (iv) puede transformarse usando métodos similares a los mostrados en el **Esquema I** y el **Esquema II** para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

40

**Esquemas VII**

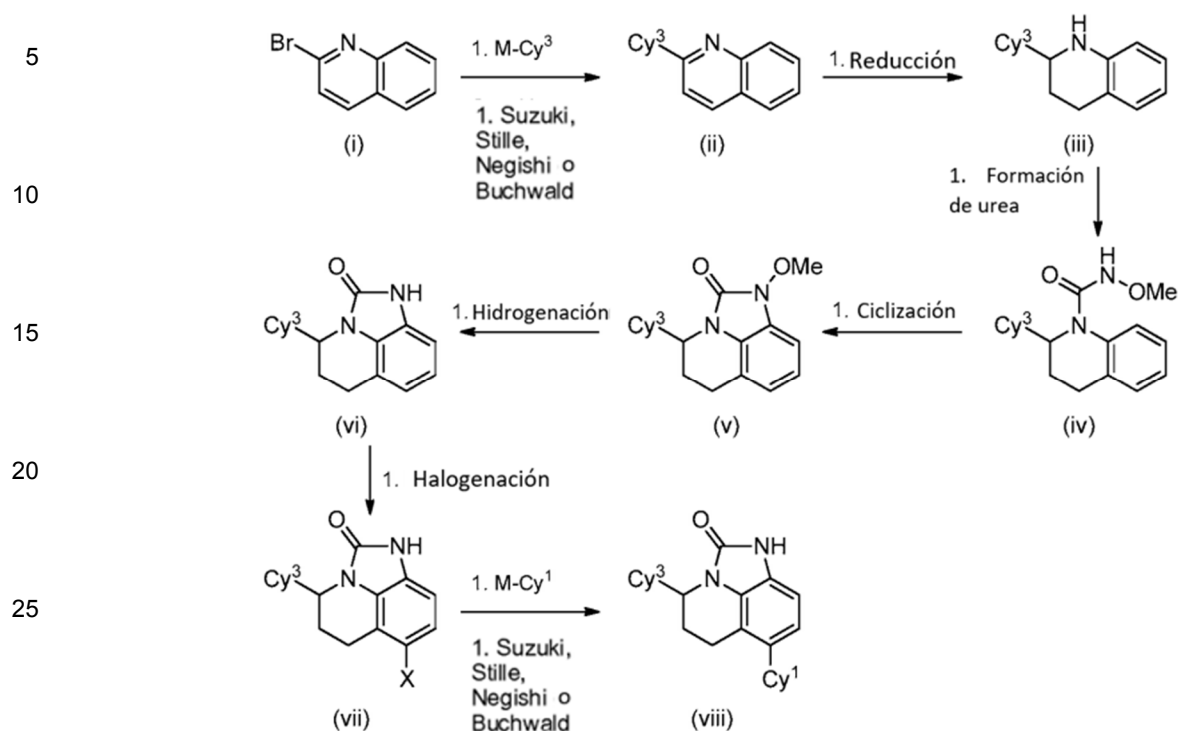


50 **[0133]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar como se muestra en el **Esquema VIII**. La 2-bromoquinolina (I) se puede acoplar al M-Cy<sup>3</sup>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (*p. ej.*, Cy<sup>1</sup>-M es Cy<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn-Cy<sup>1</sup>), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (*p. ej.*, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar el compuesto (ii). El compuesto (ii) puede reducirse (por ejemplo, borano/piridina o 1,4-dihidro-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetilpiridina/difenilo hidrógeno fosfato) para dar el compuesto (iii). El compuesto (iii) se puede convertir en (iv) usando trifosgeno/metoxilamina o 4-nitrofenilo metoxicarbamato. La ciclación de (iv) se puede lograr con [*l,l*-bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno para dar (v). El grupo metoxi de (v) puede eliminarse por hidrogenación (Pd/C) para dar (vi). El compuesto (vi) se puede halogenar con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida para dar haluro tricíclico (vii) donde X = Cl, Br o I. Finalmente, el grupo halo de (vii) se puede acoplar a M-Cy<sup>1</sup>, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (*p. ej.*, Cy<sup>1</sup>-M es Cy<sup>1</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn-Cy<sup>1</sup>), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de fórmula (I) (viii).

65



Esquema VIII



[0134] Para la síntesis de compuestos particulares, los esquemas generales descritos anteriormente se pueden modificar. Por ejemplo, los productos o productos intermedios se pueden modificar para introducir grupos funcionales particulares. Alternativamente, los sustituyentes se pueden modificar en cualquier etapa de la síntesis global por métodos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo, según lo descrito por Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); y Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

[0135] Los materiales de partida, reactivos e intermedios cuya síntesis no se describe en el presente documento están disponibles comercialmente, se conocen en la literatura o se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

[0136] Un experto en la materia apreciará que los procesos descritos no son los medios exclusivos por los cuales los compuestos de la invención pueden sintetizarse y que está disponible un amplio repertorio de reacciones orgánicas sintéticas para ser potencialmente empleados en la síntesis de compuestos de la invención. El experto en la materia sabe cómo seleccionar e implementar rutas sintéticas apropiadas. Los métodos sintéticos adecuados de materiales de partida, productos intermedios y productos pueden identificarse por referencia a la literatura, incluyendo fuentes de referencia tales como: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and *Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2* (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2ª Ed., 2004); Katritzky y col. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª ed. (Wiley, 2007); Trost y col. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

### III. USOS DE LOS COMPUESTOS

[0137] Los compuestos de la invención son inhibidores de la proteína BET y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de las proteínas BET. Para los usos descritos en este documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la invención, incluida cualquiera de las realizaciones de los mismos.

[0138] Los compuestos de Fórmula (I) pueden inhibir una o más de las proteínas BET BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben selectivamente una o más proteínas BET sobre otra. "Selectivo" significa que el compuesto se une o inhibe a una proteína BET con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una referencia, como otra proteína BET. Por ejemplo, los compuestos pueden

ser selectivos para BRD2 sobre BRD3, BRD4 y BRD-t, selectivos para BRD3 sobre BRD2, BRD4 y BRD-t, selectivos para BRD4 sobre BRD2, BRD3 y BRD-t, o selectivos para BRD-t sobre BRD2, BRD3 y BRD4. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben dos o más de las proteínas BET, o todas las proteínas BET. En general, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces.

**[0139]** Los compuestos de Fórmula (I) son por lo tanto útiles para el tratamiento de trastornos mediados por proteínas BET. El término "mediado por BET" se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que una o más de las proteínas BET, como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeña un papel, o donde la enfermedad o afección está asociada con la expresión o actividad de una o más de las proteínas BET. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades y afecciones en las que se sabe que las proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeñan un papel.

**[0140]** Las enfermedades y afecciones tratables usando los compuestos de Fórmula (I) incluyen cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias agudas, sepsis e infección viral. Las enfermedades pueden tratarse administrando a un individuo (por ejemplo, un paciente) que necesita el tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones, o una composición farmacéutica del mismo. La presente descripción también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por BET. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por BET.

**[0141]** Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (I) incluyen cánceres. Los cánceres pueden incluir cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma acral lentiginoso, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leuceoma de carcinoma promonocítico agudo, adenocarcinoma de adenoides agudo, carcinoma adenocítico, adenocarcinoma agudo, adenocarcinoma agudo, adenocidoma, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia de tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, leucemia/linfoma de células T adultas, leucemia de células NK agresiva, linfoma relacionado con el SIDA, rhabdomyosarcoma alveolar, sarcoma de parte blanda alveolar, fibroma de células grandes ameloblásticas, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoideo atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia proliferativa de células B, linfoma de células B, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de hueso, tumor de Brenner, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cemento, sarcoma mielóide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrionario, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándulas endocrinas, tumor de seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto en feto, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de tiroides folicular, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de células gigantes del hueso, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, ginendroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia maligna hematológica, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma letal de línea media, leucemia tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma MALT, histoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor maligno del tritón, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, germen mediastínico, tumor de células, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, Tumor de Mullerian mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, menoma, endometoma, nervio, endometoma, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituicytoma, pituitaria adenoma, tumor de la hipófisis, plasmocitoma, polyembryoma, precursor linfoma T-linfoblástico, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma de derrame primario, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rhabdomioma, rhabdomyosarcoma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, schwannomatosis, seminoma, tumor de sertoli, seminoma tumor del estroma del cordón sexual-gonadal, célula del anillo de sello carcinoma, cáncer de piel, tumores pequeños de

células redondas azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, somatostatina, verruga de hollín, tumor espinal, linfoma de la zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, tecoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células de transición, cáncer de garganta, cáncer de uraco, 5  
cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer de vulva, vaginal cáncer, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Warthin y tumor de Wilms. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T adultas, cáncer de vejiga, blastoma, 10  
cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, sarcoma mielóide, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, no pequeño cáncer de pulmón celular, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, 15  
cáncer de ovario, tumor pituitario, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer rectal, sarcoma, cáncer de la piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer uterino, cáncer vaginal o tumor de Wilms.

**[0142]** Las enfermedades tratables usando los compuestos de Fórmula (I) también incluyen cánceres MYC dependientes en el que el cáncer está asociado con al menos una de la expresión de ARN de myc o expresión de la proteína myc. Se puede identificar a un paciente para dicho tratamiento determinando la expresión de ARN myc o la expresión de la proteína en el tejido o las células cancerosas. 20

**[0143]** Las enfermedades que pueden tratarse con compuestos de Fórmula (I) también incluyen trastornos proliferativos no cancerosos. Los ejemplos de trastornos proliferativos que pueden tratarse incluyen, entre otros, tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, tumores cerebrales y espinales, tumores de párpados y orbitarios, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores pituitarios, prolactinoma, seudotumor cerebral, queratosis seborreicas, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos de cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno y síndrome de poliposis juvenil. 25  
30

**[0144]** Las enfermedades y condiciones que se pueden tratar con los compuestos de Fórmula (I) también incluyen autoinmune crónica y condiciones inflamatorias. Los ejemplos de afecciones autoinmunes e inflamatorias que pueden tratarse incluyen el rechazo agudo, hiperagudo o crónico de órganos trasplantados, gota aguda, respuestas inflamatorias agudas (como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, rinitis alérgica, alergia, alopecia, enfermedad de Alzheimer, apendicitis, aterosclerosis, asma, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reumatoide, dermatitis satóptica, alopecia autoinmune, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, hipopituitarismo autoinmune, enfermedad poliglandular autoinmune, enfermedad de la piel del bulbo, enfermedad de la piel del bulbo colecistitis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, enfermedad articular degenerativa, depresión, dermatitis, dermatomiositis, eccema, enteritis, encefalitis, gastritis glomerulonefritis, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barre, gingivitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Kawasaki, shock endotóxico inducido por LPS, meningitis, esclerosis múltiple, miocarditis, miastenia gravis, micosis fungoide, miositis, nefritis, osteomielitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pericarditis, anemia perniciosa, neumonitis, colangitis esclerosante biliar primaria, poliarteritis nodosa, psoriasis, retinitis, escleritis, esclerocierma, esclerodermia, enfermedad de sinusitis, sepsis, shock, sepsis quemaduras solares, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injerto de tejido, tiroiditis, diabetes tipo I, arteritis de Takayasu, uretritis, uveítis, vasculitis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, vasculitis con afectación de órganos como glomerulonefritis, vitiligo, macroglobulinemia de Waldenstrom y granulomatosis de Wegener. 35  
40  
45  
50

**[0145]** Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (I) también incluyen enfermedades y afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, séptico shock, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de shock tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria, SIRS asociados con infecciones virales como influenza, herpes zoster, herpes simple y coronavirus. 55

**[0146]** Las enfermedades para las que están indicadas que los compuestos de Fórmula (I) también incluyen enfermedades asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, trauma mayor, hemorragia e isquemia. El compuesto de Fórmula (I) se puede administrar para reducir la incidencia de: SIRS, aparición de shock, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal aguda y mortalidad. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SIRS o MODS. 60  
65

5 **[0147]** Otras enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (I) incluyen infecciones virales. Los ejemplos de infecciones virales que pueden tratarse incluyen el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus del herpes, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del papiloma humano, el adenovirus, el poxvirus y otros virus de ADN basados en episomas. Por lo tanto, los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones tales como infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, herpes zóster, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluidas enfermedades respiratorias agudas e infecciones por poxvirus. como el virus de la viruela bovina y la viruela y la peste porcina africana. En una realización particular, los compuestos de Fórmula (I) están indicados para el tratamiento de infecciones por virus del papiloma humano de piel o epitelios cervicales.

15 **[0148]** Las enfermedades y condiciones que pueden ser tratadas con los compuestos de Fórmula (I) también incluyen las condiciones que se asocian con la lesión por isquemia-reperusión. Los ejemplos de tales afecciones incluyen, entre otras, afecciones como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar y procedimientos de derivación pulmonar, renal y hepática, embolia gastrointestinal o periférica de la extremidad.

20 **[0149]** Los compuestos de Fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos a través de la regulación de APO-A1 tales como hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer.

25 **[0150]** Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar para el tratamiento de afecciones fibróticas tales como idiopática fibrosis pulmonar, fibrosis renal, estenosis post-operatorio, formación de queloides, la esclerodermia y fibrosis cardíaca.

30 **[0151]** Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar para tratar indicaciones oftalmológicas tales como ojo seco.

35 **[0152]** Como se usa en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína BET con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene una proteína BET, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína BET.

40 **[0153]** Como se usa en el presente documento, el término "individual" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.

45 **[0154]** Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

50 **[0155]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

### Terapias de combinación

55 **[0156]** Los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse en tratamientos de combinación en los que el compuesto de la invención se administra junto con otro tratamiento tal como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son típicamente aquellos que normalmente se usan para tratar la afección particular a tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK y JAK para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a proteínas BET. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

65 **[0157]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse en combinación con un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen las histona lisina metiltransferasas, histona arginina metilo transferasas, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

**[0158]** Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, diftitox, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolid, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenopropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, disodio pemetrexado, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, sunitinib maleato, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

**[0159]** Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con ruxolitinib.

**[0160]** Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

**[0161]** Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en combinación con un supresor inmune como el acetónido de fluocinolona (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

**[0162]** Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (testosterona, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), 15-(s)-ácido hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purina-9-ilo]-N-metilo-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo de resolución sintética, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonato, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sodio, etanercept (Embrex®), hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), o talidomida.

**[0163]** En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de un antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios que incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes alérgicos antiinflamatorios. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampicina"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofenol cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico de azalida.

**[0164]** Otros ejemplos de agentes, uno o más de los cuales también se puede combinar un compuesto de Fórmula (I) incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezil y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM) como el interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatirámico y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente

antiinflamatorio tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente antiparkinsoniano; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador de los canales de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de enfermedades del hígado, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar trastornos de la sangre, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia como la gammaglobulina.

**[0165]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre: inhibidores de Janus quinasa (por ejemplo, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib, TG101348), inhibidores de la quinasa Pim, inhibidores de la quinasa PI3 (incluidos los inhibidores de PI3K selectivos y de amplio espectro de PI3K-delta), inhibidores de MEK, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, inhibidores de b-RAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (p. ej., bortezomib, carfilzomib), inhibidores de HDAC (p. ej., panobinostat, vorinostat), inhibidores de ADN metilo transferasa, dexametasona, melfalan e inmunomoduladores como lenolidomida y pomalidomida. En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa Janus es selectivo para JAK1. En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa Janus es selectivo para JAK1 y JAK2.

#### IV. Formulación, formas de dosificación y administración

**[0166]** Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

**[0167]** Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

**[0168]** Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mallas.

**[0169]** Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la aplicación internacional N° WO 2002/000196.

**[0170]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida,

sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

5 **[0171]** Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

10 **[0172]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

15 **[0173]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

20 **[0174]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1, 000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo.

25 **[0175]** El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

30 **[0176]** Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35 **[0177]** Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración 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 que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

40 **[0178]** Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

45 **[0179]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas

realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede conectar a una tienda de máscaras faciales o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

**[0180]** Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquilo éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden empaquetar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

**[0181]** La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

**[0182]** Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

**[0183]** La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el particular uso para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/ml/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

**[0184]** Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se enumeran anteriormente.

## V. Compuestos marcados y métodos de ensayo

**[0185]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos marcados de Fórmula (I) (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que pueden ser útiles no solo en técnicas de imagen sino también en ensayos, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar proteínas BET en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de proteínas BET mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. En consecuencia, la divulgación proporciona ensayos de proteínas BET que contienen dichos compuestos marcados.

**[0186]** Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, <sup>3</sup>H



(también escrito como T para tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá sobre la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de etiquetado y competencia de proteína BET *in vitro*, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  o serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de imágenes de radio  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  generalmente serán las más útiles.

**[0187]** Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que se ha incorporado a al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica.

**[0188]** La presente invención puede incluir, además, métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

**[0189]** Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, el compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a una proteína BET al monitorear su variación de concentración cuando entra en contacto con la proteína BET, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína BET (es decir, un compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la proteína BET se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están etiquetados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

## VI. Kits

**[0190]** La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades BET asociados a la proteína o trastornos, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéutico convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en el técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

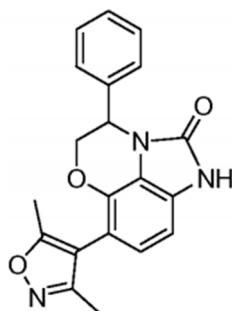
**[0191]** La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de una o más proteínas BET como se describe a continuación.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

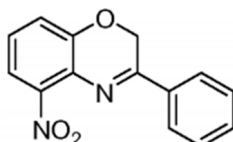
7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

### [0192]



## Paso 1. 5-Nitro-3-fenilo-2H-1,4-benzoxazina

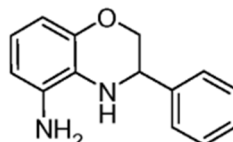
[0193]



[0194] La 2-bromoacetofenona (3,9 g, 19 mmol) [Aldrich, cat. n° 115835] se añadió en porciones a una suspensión agitada de 2-amino-3-nitrofenol (2,5 g, 16 mmol) [Aldrich, cat. n° 297003] y  $K_2CO_3$  (3,4 g, 24 mmol) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se controló por LC/MS. Después de agitarse durante 3 h la reacción se completó y luego EtOAc añadió y la solución se filtró para eliminar los sólidos y la capa orgánica se lavó con agua, 1N HCl, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar 5-nitro-3-fenilo-2H-1,4-benzoxazina como un aceite oscuro (4,1 g, 100%). LCMS calc. para  $C_{14}H_{11}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 255,3; encontrado: 255,1.

## Paso 2. 3-Fenilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina

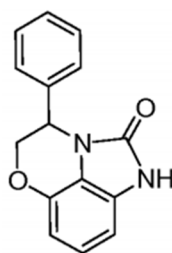
[0195]



[0196] Se recogió 5-nitro-3-fenilo-2H-1,4-benzoxazina en MeOH (50 ml) en una botella agitadora Parr, se desoxigenó con nitrógeno, se añadió el catalizador Pd al 10% sobre carbono (0,25 g), el recipiente de reacción se cargó a 55 psi con hidrógeno y se agitó. Después de 2 h, la reacción se completó por LC/MS. La reacción se filtró para eliminar el catalizador y se concentró a presión reducida para dar 3-fenilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina como un aceite oscuro. (3,5 g, 97%). LCMS calc. para  $C_{14}H_{15}N_2O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 227,1; encontrado: 227,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7,44 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 7,37 (dd,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,31 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (dd,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 6,21 (dd,  $J$  = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 6,07 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,44 (dd,  $J$  = 4,9, 2,6 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,87 (dd,  $J$  = 10,4, 7,7 Hz, 1H).

## Paso 3. 4-Fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

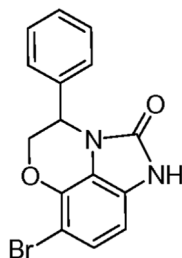
[0197]



[0198] El 3-fenilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (0,95 g, 4,2 mmol) en THF (30 ml) y DIPEA (1,5 ml, 8,4 mmol) a temperatura ambiente (temperatura ambiente). El *N,N*-carbonildiimidazol (0,82 g, 5,0 mmol) se añadió en porciones durante 10 min. La reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc, y luego la mezcla se lavó con agua, agua con bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo como un aceite oscuro. El aceite se trituró con éter etílico para dar un precipitado. Los sólidos se trituraron dos veces con éter etílico y luego los sólidos se recogieron y se secaron al aire para dar 4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un sólido marrón (0,51 g, 48%). LCMS calc. para  $C_{15}H_{13}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 253,1; encontrado: 253,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10,88 (s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 7,15 a 7,4 (m, 2H), 6,88 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,54 (dd,  $J$  = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,37 (dd,  $J$  = 11,6, 3,0 Hz, 1H).

## Paso 4. 7-Bromo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

[0199]



**[0200]** Una mezcla de 4-fenilo -4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (400 mg, 2 mmol) y *N*-bromosuccinimida (310 mg, 1,7 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró para eliminar AcOH. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía instantánea en columna en un sistema Biotage eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc (0-40%) a dando 7-bromo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un aceite ámbar (0,30 g, 60%). LCMS calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 331,1, 333,1; encontrado: 331,0, 333,0. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7,42 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H).

*Paso 5. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

**[0201]** 7-Bromo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (200 mg, 0,6 mmol) y 3,5-dimetilo-4-(4, 4, 5, 5-tetrametilo-1, 3, 2-dioxaborolano-2-ilo) isoxazol (160 mg, 0,72 mmol) [Aldrich, cat. n° 643882] se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y carbonato de potasio (200 mg, 1 mmol) en agua (8 ml). La reacción se desoxigenó con nitrógeno y se añadió el catalizador [1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejoado con DCM (1: 1) (20 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con nitrógeno y se calentó a 100°C. Después de calentar durante 2 h, la reacción se completó por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un sólido blanco (0,10 g, 50%). LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 348,1; encontrado: 348,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,96 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

#### Ejemplo 1A

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (enantiómero 1)**

#### Ejemplo 1B

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (enantiómero 2)**

**[0202]** Se separaron los enantiómeros de la mezcla racémica 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona del Ejemplo 1, Paso 5 por HPLC en columna quiral usando una columna Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 micras, 21,2 x 250 mm, eluyendo con etanol al 30% en hexanos con un caudal de 18 ml/min. cargando aprox. 36 mg por inyección con UV, detección de 220 nm para dar el pico 1 a: 14,32 min. y pico 2 a: 18,89 min.

Enantiómero 1: Pico 1: Ejemplo 1A (enantiómero más activo), LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 348,1; encontrado: 348,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,96 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Enantiómero 1: Pico 2: Ejemplo 1B (enantiómero menos activo), LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 348,1; encontrado: 348,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,96 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

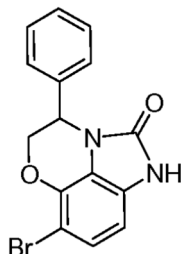
#### Ejemplo 2

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0203]**

5

10



15

20

**[0204]** Se añadió hidruro sódico en aceite mineral al 60% (3,2 mg, 0,13 mmol) a una solución de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,040 g, 0,10 mmol) del Ejemplo 1, Paso 5 en DMF (3 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, y se añadió yoduro de metilo (8 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y fue completada por LCMS. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado a pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un producto sólido sólido (0,015 g, 37%). LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 362,1$ ; encontrado: 362,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7,39-7,24 (m, 5H), 7,19 a 7,12 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,59 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

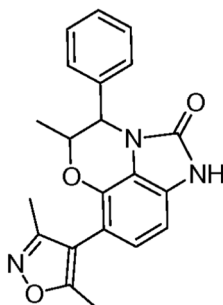
25

### Ejemplo 3

#### 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

30 **[0205]**

35



40

45

50

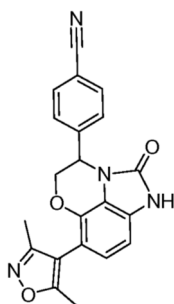
**[0206]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-fenilopropano-1-ona [Alfa Aesar, cat. n° A10661] en el Paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,015 g, 37%). LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 362,1$ ; encontrado: 362,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10,89 (s, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,6 a 7,1 (m, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,30 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

### Ejemplo 4

55 **4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]benzoniitrilo**60 **[0207]**

65

65



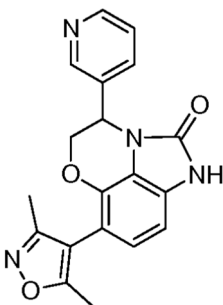
5  
10  
15  
20

**[0208]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero utilizando 4-(2-bromoacetilo)benzonitrilo [Aldrich, cat. n° 539392] en el Paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,021 g, 52%). LCMS calc. para  $C_{21}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 373,1$ ; encontrado: 373,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,60 (dd,  $J = 11,7, 2,4$  Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J = 11,7, 3,1$  Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

### Ejemplo 5

25

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**  
**[0209]**



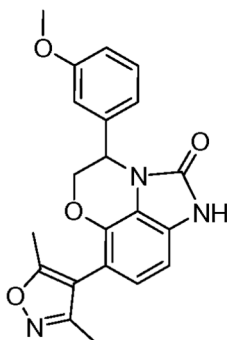
30  
35  
40  
45

**[0210]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1 pero usando (piridina-3-ilo) etanona-1-2-bromo [Oakwood, cat. n° 005885] en el Paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar la sal TFA del compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,010 g, 25 %). LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 349,1$ ; encontrado: 349,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA) δ 11,09 (s, 1H), 8,94 (bs, 2H), 8,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,65 (dd,  $J = 11,7, 3,5$  Hz, 1H), 4,53 (dd,  $J = 11,7, 3,1$  Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

### Ejemplo 6

50

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(3-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**  
**[0211]**



55  
60  
65

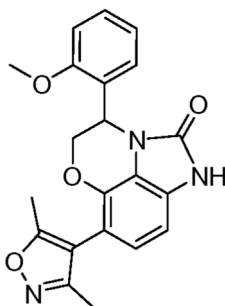
**[0212]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1 pero usando 2-bromo-1-(3-metoxifenilo)

etanona [Aldrich, cat. n° 115673] en el Paso 1 y usando diciclohexilo (2',4',6'-trisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio como catalizador en el Paso 5. El producto fue purificado por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,015 g, 37%). LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 378,1$ ; encontrado: 378,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,97 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

### Ejemplo 7

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

[0213]

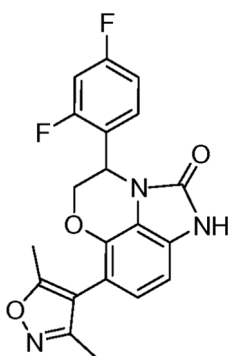


[0214] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1 pero usando 2-bromo-1-(2-metoxifenilo)etanona [Aldrich, Cat. n° 100854] en el Paso 1 y usando diciclohexilo (2',4',6'-trisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio como catalizador en el Paso 5. El producto fue purificado por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,010 g, 25%). LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 378,1$ ; encontrado: 378,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,03 (s, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,74 (m, 3H), 6,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,49 (dd, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

### Ejemplo 8

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2,4-difluorofenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

[0215]



[0216] El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-(2,4-difluorofenilo)etanona [Aldrich, cat. n° 595152] en el Paso 1 y usando diciclohexilo (2',4',6'-trisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio como catalizador en el Paso 5. El producto fue purificado por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,018 g, 45%). LCMS calc. para  $C_{20}H_{16}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 384,1$ ; encontrado: 384,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,05 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

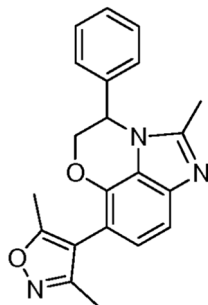
### Ejemplo 9

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina**

[0217]

5

10



15

20

[0218] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1 pero usando 1,1,1-trimetoxietano [Aldrich, cat. nº 237876] en el Paso 3. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar la sal TFA del compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,003 g, 7 %). LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 346,1; encontrado: 346,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ7,44 - 7,36 (m, 4H), 7,26 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,72 (dd,  $J$  = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 4,64 (dd,  $J$  = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)

## Ejemplo 10

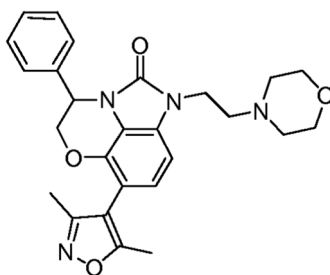
25

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-(2-morfolina-4-iletilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

[0219]

30

35



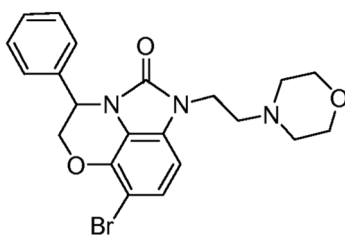
40

Paso 1. 7-Bromo-1-(2-morfolina-4-iletilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

[0220]

45

50



55

60

[0221] A una mezcla de 0°C de 7-bromo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,065 g, 0,20 mmol) del Ejemplo 1, paso 4 y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,12 g, 0,63 mmol) en DMF (1mL) se añadió NaH en aceite mineral (0,048 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana. Se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad para dar un aceite naranja. El producto en bruto se purificó por LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O que contiene 0,15% de NH<sub>4</sub>OH en 5 mL/min.) Y dio un sólido (7,7 mg, rendimiento del 9%) blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (3H, m); 7,18 (3 H, m); 6,65 (1H, d); 5,19 (1H, m); 4,61 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,99 (2 H, m); 3,6 (4H, m); 2,65 (2 H, m); 2,51 (4H, m). LCMS calc. para  $C_{26}H_{29}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  =; encontrado: 444,1, 446,1.

65

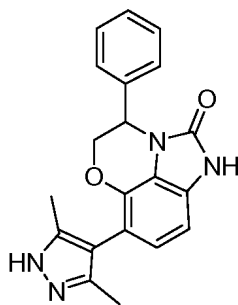
Paso 2. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-(2-morfolina-4-iletilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0222]** Una solución desoxigenada de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-(2-morfolina-4-iletile)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (7,0 mg, 0,015 mmol), 3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)isoxazol (4,6 mg, 0,021 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (0,0017 g, 0,0022 mmol) y fosfato de potasio (0,013 g, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 ml) y agua (0,08 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego reactivos adicionales (3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)isoxazol (4,6 mg), se añadieron fosfato de potasio (12 mg) y catalizador (2,7 mg). La mezcla de solución se desoxigenó y luego se calentó a reflujo durante 2,3 h. Se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró para dar un vidrio/aceite naranja pálido (22 mg). El producto en bruto se purificó por LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O que contiene 0,15% de NH<sub>4</sub>OH en 5 mL/min.) Y dio el compuesto del título como un sólido (7,6 mg, rendimiento del 95%) de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,35 (3H, m); 7,18 (2 H, m); 7,0 (1H, m); 6,95 (1H, m); 5,55 (1H, m); 4,61 (1H, m); 4,42 (1H, m); 3,99 (2 H, m); 3,5 (4H, m); 2,63 (2 H, m); 2,42 (4H, m); 2,23 (3 H, s); 2,08 (3 H, s). LCMS calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 460,2; encontrado: 460,2.

### 15 Ejemplo 11

#### 7-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0223]**

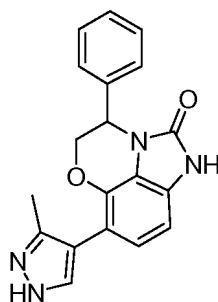


**[0224]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero utilizando 3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol [Aldrich, cat. n° 636010] añadido en el Paso 5. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,018 g, 45%). LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 347,1; encontrado: 347,2.

### 40 Ejemplo 12

#### 7-(3-Metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0225]**



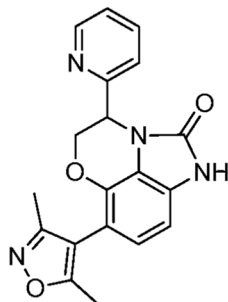
**[0226]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero utilizando 3-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol [Aldrich, cat. n° 706078] añadido en el Paso 5. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,018 g, 45%). LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 333,1; encontrado: 333,2.

### 65 Ejemplo 13

#### 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona



[0227]



15 **[0228]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-(piridina-2-ilo)etanona HBr [Maybridge CC04005DA] en el paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar la sal TFA del compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,015 g, 30%). LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 349,1; encontrado: 349,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,01 (s, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 7,5,4,9 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd,  $J$  = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

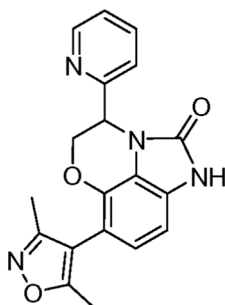
**Ejemplo 14**

25 **7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (enantiómero 1)**

**Ejemplo 15**

30 **7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (Enantiómero 2)**

[0229]



35  
40  
45  
50 **[0230]** Los enantiómeros se prepararon a partir de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona del Ejemplo 13, por HPLC en columna quiral usando una columna C4 Phenomenex Lux Cellulose, 5 micras, 21,2 x 250 mm, eluyendo con etanol al 60% en hexanos con un caudal de 18 ml/min., cargando aprox. 36 mg por inyección con detección UV (220 nm) para dar el pico 1 a: 7,51 min. y pico 2 a: 12,92 min.

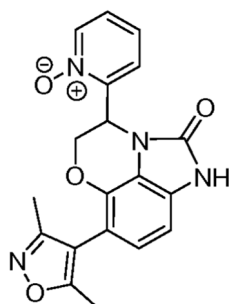
55 Enantiómero 2. Pico 1: Ejemplo 15. LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 349,1; encontrado: 349,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,01 (s, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 7,5,4,9 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd,  $J$  = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). Se cree que este enantiómero tiene la configuración S basada en datos de cristalografía de rayos X.

60 Enantiómero 1. Pico 2: Ejemplo 14. LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 349,1; encontrado: 349,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ11,01 (s, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 7,5,4,9 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd,  $J$  = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

**Ejemplo 16**

65 **7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1-oxidopiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

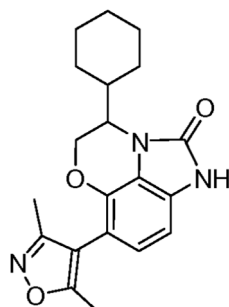
[0231]



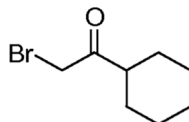
[0232] se añadió metiltrioxorenio (VII) (2 mg, 0,008 mmol) a una solución de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina 2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (20 mg, 0,06 mmol) del Ejemplo 15, en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y luego se añadió peróxido de hidrógeno 3,0 M en agua (0,04 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 min. se dejó enfriar y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado pH 10 para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,007 g, 30%). LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 365,1; encontrado: 365,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11,12 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,2, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 11,6, 1,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

**Ejemplo 17****4-Ciclohexilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

[0233]

*Paso 1. 2-Bromo-1-ciclohexiletanona*

[0234]



[0235] Ciclohexilo metilo cetona (0,30 ml, 2,4 mmol) [Alfa Aesar Cat. n° L05501] se disolvió en metanol (3,0 ml, 74 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se añadió bromo (0,38 g, 2,4 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 h y luego se añadió agua (3,0 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc: hexano (3: 1). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de potasio saturado con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 2-bromo-1-ciclohexiletanona como un aceite transparente (0,49 g, 100%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3,96 (s, 2H), 2,86 - 2,55 (m, 1H), 2,24 a 1,8 (m, 10H).

*Paso 2.*

[0236] El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-ciclohexiletanona del Paso 1 anterior. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo

blanco (0,010 g, 30%). LCMS calc. para  $C_{20}H_{24}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 354,1$ ; encontrado: 354,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,86 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,51 (m, 6H), 1,13 (d, *J* = 18,1 Hz, 5H).

### 5 Ejemplo 18A

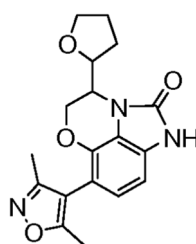
7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(tetrahidrofurano-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 1)

### 10 Ejemplo 18B

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(tetrahidrofurano-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 2)

15 [0237]

20



25

[0238] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-(furano-2-ilo)etanona en el Paso 1 y el furano se redujo al tetrahidrofurano en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de MeCN tamponado pH2 para dar el compuesto del título como dos diastereoisómeros separados

30

Diastereoisómero 1. Pico 1. Ejemplo 18A. Residuo sólido LCMS calc. para  $C_{18}H_{20}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 342,1$ ; encontrado: 342,1.

35

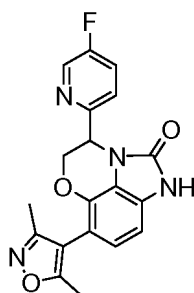
Diastereoisómero 2. Pico 2. Ejemplo 18B. Residuo sólido LCMS calc. para  $C_{18}H_{20}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 342,1$ ; encontrado: 342,1.

### Ejemplo 19

40 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

[0239]

45



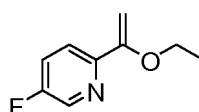
50

55

Paso 1. 2-(1-etoxivinilo)-5-fluoropiridina

[0240]

60



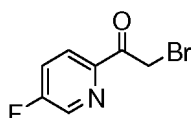
65

[0241] Una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (200 mg, 1 mmol), tributilo(1-etoxivinilo)estaño (500 mg, 1 mmol), yoduro de cobre(I) (20 mg, 0,1 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,07 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a 80°C durante 30 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se

lavó con 5% de NH<sub>4</sub>OH, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite bruto. El producto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con un hexano; Gradiente de EtOAc (0-30%) para dar 2-(1-etoxivinilo)-5-fluoropiridina como un aceite transparente (0,2 g, 90%). LCMS calc. para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FNO (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 168,1; encontrado: 168,2.

Paso 2. 2-Bromo-1-(5-fluoropiridina-2-ilo)etanona

[0242]



[0243] Se añadió *N*-bromosuccinimida (200 mg, 1 mmol) a una mezcla de 2-(1-etoxivinilo)-5-fluoropiridina (200 mg, 1 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 2-bromo-1-(5-fluoropiridina-2-ilo)etanona como un aceite transparente, que se usó en el siguiente paso.

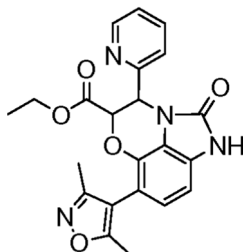
Paso 3. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

[0244] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-(5-fluoropiridina-2-ilo)etanona de lo anterior, en el Paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: MeCN gradiente tamponado pH2 para dar el compuesto del título como un residuo sólido. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 367,1; encontrado: 367,1.

## Ejemplo 20

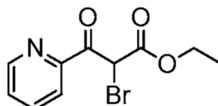
Etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato

[0245]



Paso 1. Hidrobromuro de etilo 2-bromo-3-oxo-3-piridina-2-ilpropanoato

[0246]



[0247] El bromo (0,83 g, 5,2 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió lentamente a una solución de etilo 3-oxo-3-piridina-2-ilpropanoato (1,0 g, 5,2 mmol) y cloroformo (25,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida para dar sal de hidrobromuro de 1 etilo 2-bromo-3-oxo-3-piridina-2-ilpropanoato como un aceite ámbar (1,8 g, 100%). LCMS calc. para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 272,0, 274,0; encontrado: 272,0, 274,0.

Paso 2. Etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato

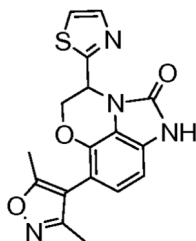
[0248] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-3-oxo-3-piridina-2-ilpropanoato de arriba, en el Paso 1. El producto fue purificado por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado pH 10 para dar una mezcla de los dos diastereoisómeros del compuesto del título como un residuo sólido. LCMS calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 421,1; encontrado: 421,1.

**Ejemplo 21**

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1,3-tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

5 **[0249]**

10

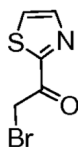


15

*Paso 1. 2-Bromo-1-(1,3-tiazol-2-ilo)etanona*

**[0250]**

20



25

**[0251]** Se añadió bromo (70 ml, 1 mmol) a una mezcla de 1-(1,3-tiazol-2-ilo)etanona (200 mg, 2 mmol) en AcOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos, y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(1,3-tiazol-2-ilo)etanona como un aceite (100%) usado como crudo.

30

*Paso 2. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1,3-tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

35

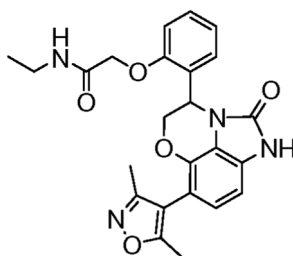
**[0252]** El compuesto del título se preparó por un método análogo al Ejemplo 1, pero usando 2-bromo-1-(1,3-tiazol-2-ilo)etanona de arriba, en el Paso 1. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: MeCN tamponado pH 2 para dar el compuesto del título como un residuo sólido. LCMS calc. para  $C_{17}H_{15}N_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 355,1; encontrado: 355,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

**Ejemplo 22**

40 **2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N*-etilacetamida**

**[0253]**

45

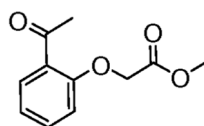


50

55 *Paso 1. Metilo (2-acetilfenoxi)acetato*

**[0254]**

60



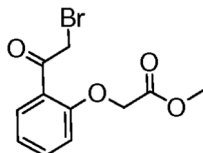
65

**[0255]** 1-(2-hidroxifenil)etanona (1,0 g, 7,3 mmol) y bromoacetato de metilo (0,70 mL, 7,3 mmol) se combinaron en acetona (20,0 mL) con carbonato de potasio (2,0 g, 15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con EtOAc y se filtró para eliminar los sólidos. La capa orgánica se concentró para dar

el compuesto del subtítulo como un aceite transparente (1,5 g, 100%). LCMS calc. para  $C_{11}H_{13}O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 209,1$ ; encontrado: 209,1.

*Paso 2. Metilo [2-(bromoacetilo)fenoxi]acetato*

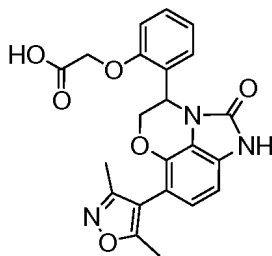
**[0256]**



**[0257]** Se añadió bromo (1,2 g, 7,2 mmol) en cloroformo (5 ml) gota a gota a una solución de acetato de metilo (2-acetilfenoxi) (1,5 g, 7,2 mmol) en cloroformo (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un aceite que solidificó (2,1 g, 100%). LCMS calc. para  $C_{11}H_{12}BrO_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 287,0$ , 289,0; encontrado: 287,0, 289,0.

*Paso 3. {2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi} acético ácido*

**[0258]**



**[0259]** El compuesto intermedio se preparó por métodos análogos al Ejemplo 1, pero usando metilo [2-(bromoacetilo)fenoxi]acetato de arriba, en el Paso 1 y se encontró que el éster se saponifica en el Paso 5 para dar el compuesto del subtítulo como un residuo sólido. LCMS calc. para  $C_{22}H_{20}N_3O_6$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 422,1$ ; encontrado: 422,1.

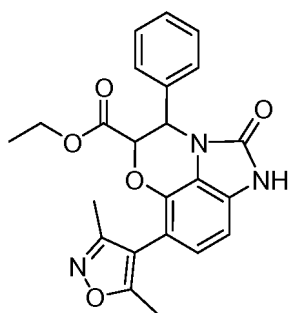
*Paso 4. 2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-N-etilacetamida*

**[0260]** Una mezcla de {2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxil}ácido acético (0,03 g, 0,07 mmol) en DMF (2,0 mL) con DIPEA (0,025 mL, 0,14 mmol) y HATU (0,027 g, 0,071 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. y se añadió etilamina (0,0064 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el producto se purificó sin tratamiento por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: tampón gradiente MeCN pH 2 tamponado con TFA para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. LCMS calc. para  $C_{24}H_{25}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 449,1$ ; encontrado: 449,2.

### Ejemplo 23

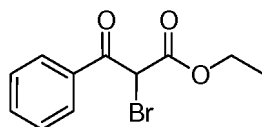
**Etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato de metilo**

**[0261]**



Paso 1. Etilo 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato

[0262]



[0263] Etilo benzoilacetato (0,27 ml, 1,6 mmol) [Fluka Cat. n° 12990] se disolvió en sulfóxido de dimetilo (5,0 ml) a temperatura ambiente y se añadió en porciones la *N*-bromosuccinimida (0,30 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se añadió EtOAc y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar etilo 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato (0,40 g, 95%) como un % de aceite). LCMS calc. para  $C_{11}H_{12}BrO_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 271,0, 273,0; encontrado: 271,0, 273,0.

Paso 2. Etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato

[0264] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 1, pero usando acetato de 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanoato del Paso 1 anterior. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: MeCN tamponado pH 2 con TFA para dar una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,012 g, 25%). LCMS calc. para  $C_{23}H_{22}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 320,1; encontrado: 320,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,01 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 6,65 (m, 2H), 5,70 (s, 0,4H), 5,54 (t,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 5,36 (d,  $J$  = 3,3 Hz, 0,6H), 3,99 (dq,  $J$  = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 1,8H), 2,19 (s, 1,2H), 2,14 (s, 1,8H), 2,02 (s, 1,2H), 0,99 (dt,  $J$  = 9,8, 7,1 Hz, 3H).

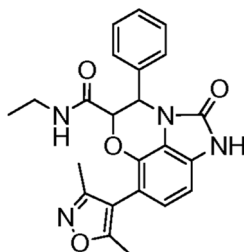
Ejemplo 24A

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 1).

Ejemplo 24B

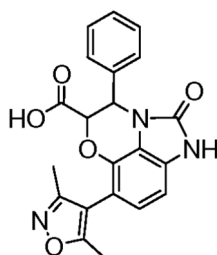
7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 2).

[0265]



Paso 1. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-ácido carboxílico

[0266]



**[0267]** Etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato (0,150 g, 0,358 mmol) del Ejemplo 23 se disolvió en MeOH (3,0 mL) e hidróxido de litio, monohidrato (0,030 g, 0,72 mmol) disuelto en agua (1,0 mL) fue añadido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua saturada con cloruro de amonio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar una mezcla de los diastereoisómeros del compuesto del título como un residuo sólido (0,145 g, 100%) LCMS calc. para  $C_{21}H_{18}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 392,1; encontrado: 392,1.

*Paso 2. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-etilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida*

**[0268]** 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-ácido carboxílico (0,04 g, 0,1 mmol) se disolvió en DMF (2,0 ml) con DIPEA (0,036 ml, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió HATU (0,054 g, 0,14 mmol) y luego se añadió etilamina 2,0 M en THF (0,20 ml, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1N HCl, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN tamponado a pH 2 para dar el compuesto del título como dos diastereoisómeros separados.

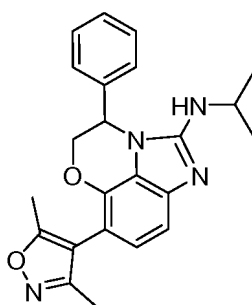
Diastereoisómero 1. Pico 1. Ejemplo 24A. Residuo sólido (0,010 g, 25%). LCMS calc. para  $C_{23}H_{23}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 419,1; encontrado: 419,1.

Diastereoisómero 2. Pico 2. Ejemplo 24B. Residuo sólido (0,008 g, 20%). LCMS calc. para  $C_{23}H_{23}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 419,1; encontrado: 419,1.

### Ejemplo 25

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-isopropil-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina**

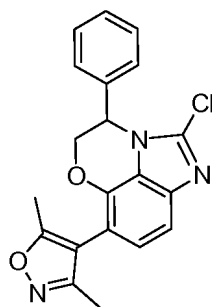
**[0269]**



*Paso 1. 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina*

**[0270]**





**[0271]** A 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (40,0 mg, 0,115 mmol) en un vial, se añadió cloruro de fosforilo (1,5 mL, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se evaporó y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación dieron el compuesto deseado (42 mg, 100%). LCMS calc. para  $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 366,1; encontrado: 366,1.

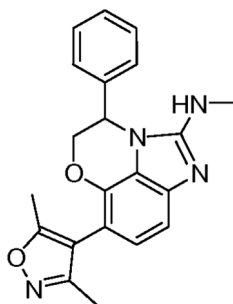
*Paso 2. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-isopropil-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina*

**[0272]** A 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (9,1 mg, 0,025 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,40 ml), trietilamina (10  $\mu$ l, 0,075 mmol) y 2-propanamina (21,2  $\mu$ l, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LCMS preparativa (pH 10) para dar el compuesto deseado (2,8 mg, 29%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,29 (3H, m); 6,92 (3 H, m); 6,78 (1H, m); 6,55 (1H, m); 5,80 (1H, s); 4,68 (1H, m); 4,45 (1H, m); 4,00 (1H, m); 2,20 (3 H, s); 2,02 (3 H, s); 1,20 (3 H, m); 1,09 (3 H, m). LCMS calc. para  $C_{23}H_{25}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 389,2; encontrado: 389,2.

#### Ejemplo 26

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina**

**[0273]**



**[0274]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 25, pero usando metilamina en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente de MeCN pH 10 tamponado con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (2,1 mg, 13%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,29 (3H, m); 6,93 (3 H, m); 6,83 (1H, m); 6,79 (1H, m); 5,70 (1H, s); 4,61 (1H, m); 4,43 (1H, m); 2,87 (3 H, m); 2,11 (3H, s); 2,03 (3 H, s); 1,49 (1H, m). LCMS calc. para  $C_{21}H_{21}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 361,2; encontrado: 361,2.

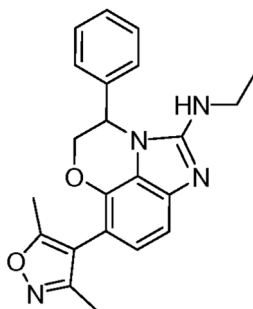
#### Ejemplo 27

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-etilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina**

**[0275]**

5

10



15

**[0276]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 25, pero usando etilo amina en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (6,0 mg, 42%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7,29 (3H, m); 6,93 (3 H, m); 6,87 (1H, m); 6,78 (1H, m); 5,78 (1H, s); 4,63 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,32 (2 H, m); 2,20 (3 H, s); 2,02 (3 H, s); 1,12 (3 H, m). LCMS calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 375,2; encontrado: 375,2.

20

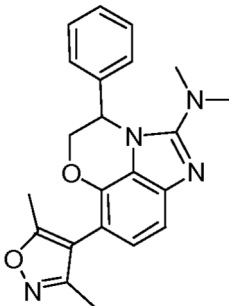
### Ejemplo 28

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina**

25

**[0277]**

30



35

40

**[0278]** El compuesto del título se preparó mediante métodos análogos al ejemplo 25, pero utilizando dimetilamina en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (6,7 mg, 72%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7,29 (3H, m); 7,00 (1H, m); 6,85 (3 H, m); 6,11 (1H, s); 4,52 (2 H, m); 2,99 (6H, s); 2,20 (3 H, s); 2,02 (3 H, s). LCMS calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 375,2; encontrado: 375,2

45

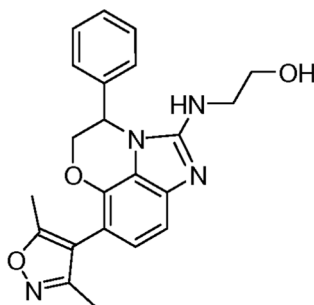
### Ejemplo 29

**2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]etanol**

50

**[0279]**

55



60

65

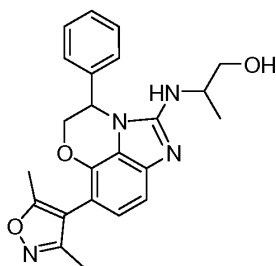
**[0280]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 25, pero usando etanolamina [Aldrich nº 411000] en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (5,5 mg, 40%). LCMS calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z$  = 391,2; encontrado: 391,2.

**Ejemplo 30**

2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]propano-1-ol (diastereoisómero 1)

**Ejemplo 31**

2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]propano-1-ol (diastereoisómero 2)

**[0281]**

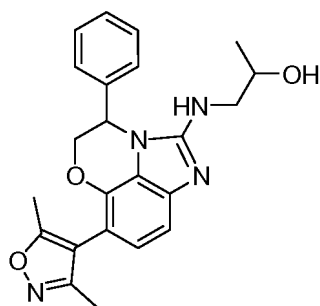
**[0282]** El compuesto del título se preparó por un método análogo al Ejemplo 25, pero usando DL-alaninol [Aldrich nº 192171] en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar los dos diastereoisómeros racémicos del compuesto del título.

Diastereoisómero 1. Pico 1. Ejemplo 30 (3,9 mg, 27%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,30 (4H, m); 6,92 (3 H, m); 6,79 (1H, m); 6,53 (1H, m); 5,82 (1H, s); 4,76 (1H, m); 4,68 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,45 (1H, m); 3,20 (1H, m); 2,20 (3 H, s); 2,03 (3 H, s); 1,19 (3 H, m). LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 405,2; encontrado: 405,2.

Diastereoisómero 2. Pico 2. Ejemplo 31. LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 405,2; encontrado: 405,2.

**Ejemplo 32**

1-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]propano-2-ol

**[0283]**

**[0284]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 25, pero usando 1-amino-2-propanol [Aldrich nº 110248] en el paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (5,3 mg, 37%) como una mezcla de diastereoisómeros. LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 405,2; encontrado: 405,2.

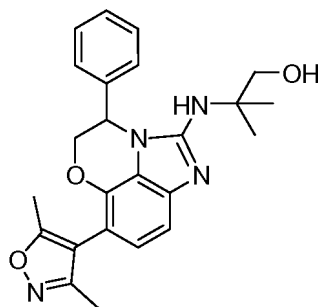
**Ejemplo 33**

2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]-2-metilpropano-1-ol

**[0285]**

5

10



15

**[0286]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 25, pero usando 2-amino-2-metilo-1-propanol [Aldrich nº A65182] en el Paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (1,5 mg, 10%). LCMS calc. para  $C_{24}H_{27}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 419,2; encontrado: 419,2.

#### Ejemplo 34

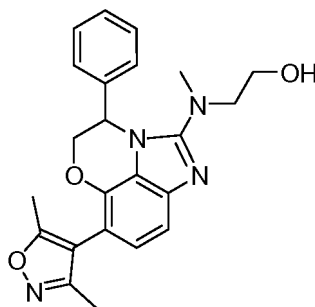
20

**2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo](metilamino)etanol**

**[0287]**

25

30



35

40

**[0288]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 25, pero usando 2-(metilamino)etanol [Aldrich nº 471445] en el paso 2. El producto se purificó por HPLC preparativa en una Columna C-18 eluyendo con agua: gradiente MeCN tamponado pH 10 con hidróxido de amonio para dar el compuesto del título (2,6 mg, 18%). LCMS calc. para  $C_{23}H_{25}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 405,2; encontrado: 405,2.

#### Ejemplo 35

45

**7-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

50

**[0290]** 7-bromo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2,4 ml). Una solución de 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (94 mg, 0,45 mmol) y fosfato de potasio (100 mg, 0,6 mmol) en agua (0,60 ml) se añadió. La reacción fue desoxigenada con nitrógeno. Se añadió diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (7 mg, 0,009 mmol) y se desoxigeno con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La purificación sobre sílice usando EtOAc/hexanos dio el compuesto del título (61 mg). LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 333,1; encontrado: 333,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,40 (s, 1H); 7,31 (m, 3 H); 7,13 (m, 2 H); 6,92 (m, 1 H); 6,79 (m, 1 H); 6,22 (s, 1 H); 5,49 (s, 1 H); 4,59 (m, 1 H); 4,41 (m, 1 H); 3,60 (s, 3 H).

55

#### Ejemplo 36

60

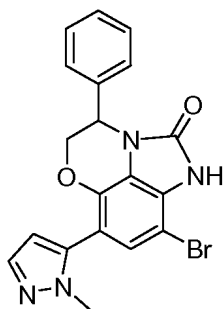
**9-Bromo-7-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0291]**

65

5

10



15

20

**[0292]** A una solución de 7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (32 mg, 0,096 mmol) en THF (0,7 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (19 mg, 0,10 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice usando EtOAc/hexano dio el compuesto del título, 24 mg. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 411,0, 413,0; encontrado: 411,1, 413,1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,40 (s, 1H); 7,31 (m, 3 H); 7,13 (m, 2 H); 7,08 (s, 1 H); 6,30 (s, 1 H); 5,50 (s, 1 H); 4,59 (m, 1 H); 4,41 (m, 1 H); 3,60 (s, 3 H).

### Ejemplo 37

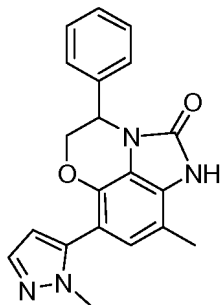
#### 9-Metilo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona

25

[0293]

30

35



40

**[0294]** Una mezcla de reacción de 9-bromo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (17 mg, 0,04 mmol), una solución de cloruro de metilzinc 2,0 M en THF (0,10 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg, 0,002 mmol) en THF (0,5 mL) bajo nitrógeno se calentó en un microondas a 130°C durante 5 min. El compuesto del título se purificó por LCMS preparativa usando un tampón de pH 10. LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 347,1; encontrado: 347,2.

45

### Ejemplo 38

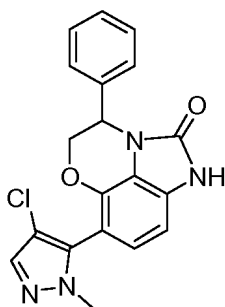
#### 7-(4-Cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona

50

[0295]

55

60

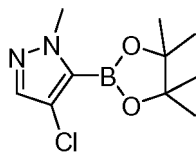


*Paso 1.* 4-cloro-1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1*H*-pirazol

65

[0296]

5



10

**[0297]** Una mezcla de 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (1,3 g, 6,3 mmol), N-clorosuccinimida (0,93 g, 7,0 mmol) y THF (6,6 ml) se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró a presión reducida. El compuesto del subtítulo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 40% en hexanos dio el compuesto deseado, 1,456 g, 95%.

*Paso 2. 7-(4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

15

**[0298]** El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Ejemplo 35, pero usando 4-cloro-1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con agua: gradiente de MeCN tamponado a pH 2 para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 367,1; encontrado: 367,1.

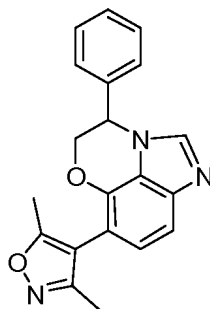
20

### Ejemplo 39

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina**

25

**[0299]**



30

35

40

**[0300]** Una mezcla de reacción de 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (15 mg, 0,041 mmol), 0,5 M de bromo(propilo)zinc en THF (0,5 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg, 0,002 mmol) en THF (0,4 mL) bajo nitrógeno se calentó en un microondas a 150°C durante 5 min. La purificación del producto por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 dio el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 332,1; encontrado: 332,2.

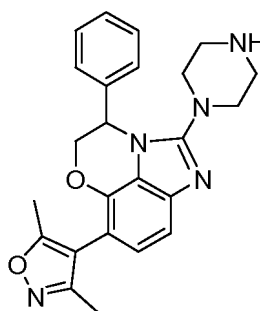
45

### Ejemplo 40

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperazina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina**

50

**[0301]**

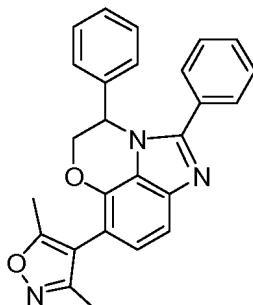


55

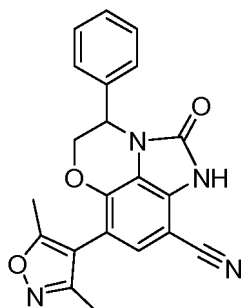
60

65

**[0302]** 4-[7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato (Ejemplo 60) se agitó en 4 N HCl durante 15 min. a temperatura ambiente y se evaporó. La purificación por LCMS preparativa a pH 10 dio el compuesto deseado que se aisló como la sal de diclorhidrato. LCMS calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 416,2; encontrado: 416,2.

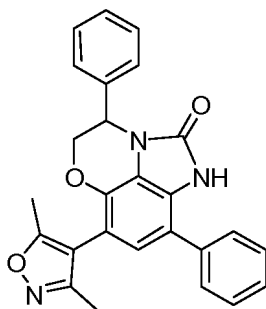
**Ejemplo 41****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2,4-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina****[0303]**

**[0304]** Una mezcla de 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (14 mg, 0,039 mmol), ácido fenilborónico (5,6 mg, 0,046 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con DCM (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) y carbonato de potasio (16 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó en LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto deseado. LCMS calc. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 408,2; encontrado: 408,2.

**Ejemplo 42****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo****[0305]**

**[0306]** 9-Bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (6,9 mg, 0,016 mmol), cianuro de zinc (19 mg, 0,16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,8 mg, 0,0024 mmol) se disolvieron en DMF (1,6 ml) y la solución se desoxigenó. La mezcla de reacción agitada se calentó a 150°C en un microondas durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 373,1; encontrado: 373,2.

**Ejemplo 43****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,9-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona****[0307]**

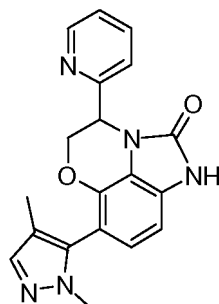


**[0308]** Una mezcla de 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (9,0 mg, 0,021 mmol), ácido fenilborónico (3,1 mg, 0,025 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con DCM (1:1) (0,9 mg, 0,001 mmol) y carbonato de potasio (8,8 mg, 0,063 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 ml) y agua (0,07 ml) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa usando un tampón de pH 10 para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 424,2; encontrado: 424,0.

#### Ejemplo 44

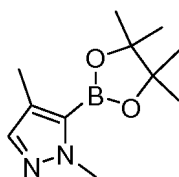
#### 7-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0309]**



Paso 1. 1,4-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol

**[0310]**



**[0311]** Se agitó 1,4-dimetilo-1H-pirazol (50 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de *n*-butilo litio 1,6 M en hexanos (390 ml) con una jeringa y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (110 ml, 0,52 mmol) gota a gota con una jeringa. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. y a 0°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc en hexanos dio el compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 223,2; encontrado: 223,0.

Paso 2. 7-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0312]** 7-Bromo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (28 mg, 0,084 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,67 mL). 1,4-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (28 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (40 mg, Se añadieron 0,2 mmol) en agua (0,17 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con nitrógeno. Se añadió dicitohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) y la mezcla fue nuevamente desoxigenado con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó luego a 90°C bajo nitrógeno durante 2 h. El producto se purificó usando LCMS preparativa (pH 10)



para dar el compuesto del título. LCMS calc. para  $C_{19}H_{17}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 348,1; encontrado: 348,0.

#### Ejemplo 45

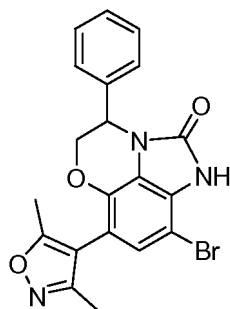
5 **9-Bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

[0313]

10

15

20



[0314] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 36, pero usando 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona. LCMS calc. para  $C_{20}H_{17}BrN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 426,0; encontrado: 426,0.

25

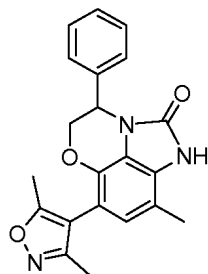
#### Ejemplo 46

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

30 [0315]

35

40



[0316] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 37, pero usando 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona. LCMS calc. para  $C_{21}H_{20}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 362,1; encontrado: 362,2.

45

#### Ejemplos 47A-52

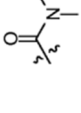
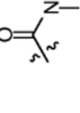
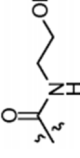
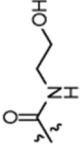
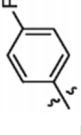
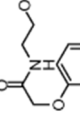
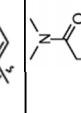
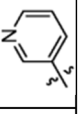
50 [0317] Los procedimientos experimentales utilizados para preparar los compuestos de los Ejemplos 47A a 52 se resumen en la Tabla 1 a continuación. Los ejemplos 47A y 47B y los ejemplos 48A y 48B son pares de diastereoisómeros que se separaron cromatográficamente por métodos análogos a las separaciones descritas anteriormente

55

60

65






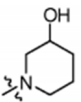

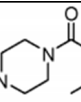
Tabla 1

Ej. nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	Cy <sup>3</sup>	Proc. <sup>1</sup>
47A	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 1)		H	Ph	23
47B	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 2)		H	Ph	23
48A	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 1)		H	Ph	23
48B	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida (diastereoisómero 2)		H	Ph	23
49	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona	H	H		1
50	2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)acetamida	H	H		23
51	2-{2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-N,N-dimetilacetamida	H	H		23
52	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-9-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona	H		Ph	43
1 Sintetizado según un procedimiento experimental análogo al utilizado para la síntesis del compuesto del Ejemplo indicado.					

## Ejemplos 53-60

[0318] Los procedimientos experimentales usados para preparar los compuestos de los Ejemplos 53 a 61 se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Ej. nº	Nombre	R <sup>5</sup>	Cy <sup>3</sup>	Procedimiento <sup>1</sup>
53	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		Ph	25
54	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		Ph	25
55	1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol		Ph	25
56	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		Ph	25
57	1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ol		Ph	25
58	1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol		Ph	25
59	1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol		Ph	25
60	4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato		Ph	25

Sintetizado según el procedimiento experimental del compuesto listado;

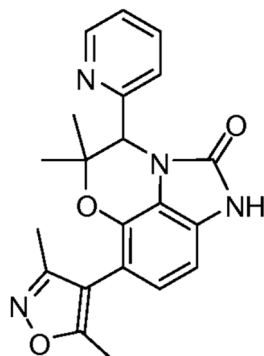
## Ejemplo 61A

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5,5-dimetil-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 1)

## Ejemplo 61B

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5,5-dimetil-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 2)

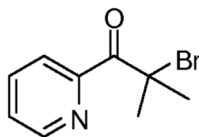
[0319]



Paso 1. 2-Bromo-2-metilo-1-(piridina-2-ilo) propano-1-ona

[0320]

5



10

[0321] se añadió bromo (2,1 g, 13,4 mmol) disuelto en ácido acético (1ml) lentamente a una mezcla de 2-metilo-(1-piridina-2-ilo) propano-1-ona (2,0 g, 13 mmol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 105°C durante <sup>3</sup>H, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío* para dar un semisólido oscuro. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 2-bromo-2-metilo-1-(piridina-2-ilo) propano-1-ona como un aceite muy oscuro (3,0 g, 98 %). LCMS calculada para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 227,9, 229,9; encontrado: 228,1, 230,1.

15

Paso 2. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5,5-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

20

[0322] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 13, pero usando 2-bromo-2-metilo-1-(piridina-2-ilo) propano-1-ona en el Paso 1 El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μm, 21, 2x250 mm, Fase móvil: 45% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 ml/min, Carga: 13,0 mg en 900 μl, tiempo de ejecución: 18 min, tiempo pico: 9,0 y 12,0 min.

25

[0323] Diastereoisómero 1, Pico 1 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,1; encontrado: 377,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,87 (s, 1H), 8,41 (dt, J = 4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

30

[0324] Diastereoisómero, Pico 2 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,1; encontrado: 377,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,87 (s, 1H), 8,41 (dt, J = 4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

35

#### 40 Ejemplo 62A

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 1)

#### 45 Ejemplo 62B

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 2)

#### 50 Ejemplo 62C

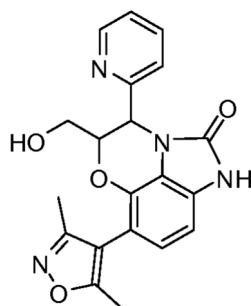
7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 3)

#### 55 Ejemplo 62D

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 4)

60 [0325]

65



**[0326]** Se añadió tetrahidrobórato de litio (1,6 mg, 0,071 mmol) a etilo 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato (20 mg, 0,05 mmol), del Ejemplo 20, en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h, luego se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el producto bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para obtener el producto como una mezcla de diastereómeros. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: fenomenex Lux Cellulose C-2 5 µm, 21, 2x250 mm, fase móvil: 45% EtOH/Hexanos, Estado del gradiente: isocrático a 18 ml/min, Carga: 13,5 mg en 900 µl, tiempo de ejecución: 18 min, tiempo pico: 9,0, 12,1, 24,2 y 15,0 min.

Diastereoisómero 1, Pico 1 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 379,1; encontrado: 379,1. Diastereoisómero 2, Pico 2 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 379,1; encontrado: 379,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ10,93 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 3,45 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). Diastereoisómero 3, Pico 3 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 379,1; encontrado: 379,1. Diastereoisómero 4, Pico 4 como un residuo sólido. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 379,1; encontrado: 379,1.

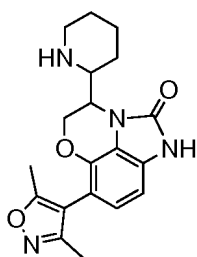
### Ejemplo 63A

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato (diastereoisómero 1)**

### Ejemplo 63B

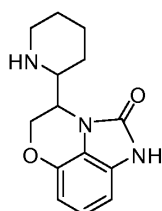
**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato (diastereoisómero 2)**

### [0327]



*Paso 1. 4-Piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

### [0328]

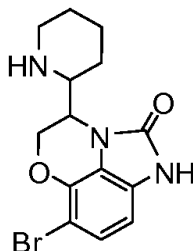


**[0329]** El triciclo intermedio, 4-piridina- El 2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,25 g, 0,98

mmol) del Ejemplo 13, se disolvió parcialmente en metanol (50,0 mL) y 12,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (1,0 mL, 12 mmol) en una botella Parr. La reacción se desgasificó con nitrógeno, seguido de la adición de paladio (10% sobre carbono), y la reacción se cargó a 55 PSI de hidrógeno y se agitó durante 6 días. La reacción se filtró para eliminar el catalizador y se concentró *al vacío* para dar 4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un aceite oscuro (0,21 g, 82%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 260,1; encontrado: 260,1.

**Paso 2. 7-Bromo-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0330]**



**[0331]** El 4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,20 g, 0,77 mmol) del Paso 1 se disolvió en ácido acético (10,0 ml, 176 mmol) a temperatura ambiente y se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (0,14 g, 0,77 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se concentró *al vacío* para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con carbonato de potasio acuoso, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 7-bromo-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un aceite oscuro (0,22 g, 85%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 338,0, 340,0; encontrado: 338,0, 340,0.

**Paso 3. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato**

**[0332]** El 7-bromo-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,025 g, 0,074 mmol) del Paso 2 se combinó con ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) borónico (0,016 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) con carbonato de potasio (0,02 g, 0,15 mmol) en agua (0,38 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo de catalist [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,006 g, 0,007 mmol) y la reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C. Después de agitarse durante 2 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo como un aceite oscuro. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como dos fracciones.

Diastereoisómero 1, Pico 1 como un residuo sólido (0,008 g, 30%). LCMS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 355,1; encontrado: 355,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,13 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,26 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 1H). Diastereoisómero 2, Pico 2 como un residuo sólido (0,007 g, 27%). LCMS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 355,1; encontrado: 355,1.

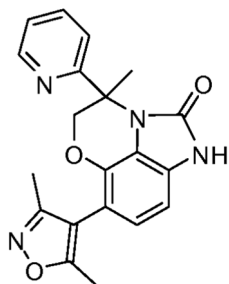
**Ejemplo 69A**

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 1)**

**Ejemplo 69B**

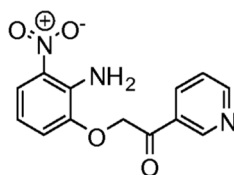
**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (diastereoisómero 2)**

**[0333]**



Paso 1. 2-(2-amino-3-nitrofenoxi)-1-piridina-3-iletanona

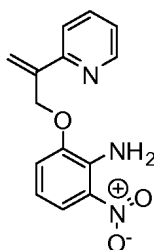
[0334]



[0335] Se añadió hidrobromuro de 2-bromo-1-(piridina-3-ilo)etanona (600 mg, 2 mmol) (sal de HBr) a una mezcla de 2-amino-3-nitrofenol (300 mg, 2 mmol) y carbonato de potasio (400 mg, 3 mmol) en acetona (30 ml, 400 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2-(2-amino-3-nitrofenoxi)-1-piridina-3-iletanona bruta (0,35 g, 60%). LCMS calculada para  $C_{13}H_{12}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 274,1; encontrado: 274,1.

Paso 2. 2-Nitro-6-[(2-piridina-2-ilprop-2-en-1-ilo)oxi]anilina

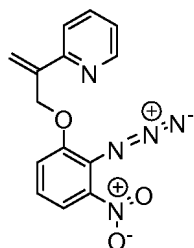
[0336]



[0337] Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,10 g, 9,9 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltriphenilfosfonio (3,0 g, 8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de 2-(2-amino-3-nitrofenoxi)-1-piridina-2-iletanona (2 g, 8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, y luego se repartió entre agua y éter etílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 2-nitro-6-[(2-piridina-2-ilprop-2-en-1-ilo)oxi]anilina como un sólido marrón claro (0,5 g, 20%). LCMS calculada para  $C_{14}H_{14}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 272,1; encontrado: 272,1.

Paso 3. 2-{1-[(2-Azido-3-nitrofenoxi)metilo]vinilo}piridina

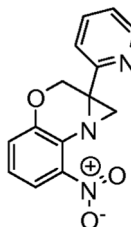
[0338]



**[0339]** Se añadió nitrito de sodio (100 mg, 2 mmol) en agua (4ml, 60 mmol) a una solución de 2-nitro-6-[(2-piridina-2-ilprop-2-en-1-ilo)oxi]anilina (350 mg, 1,3 mmol) en cloruro de hidrógeno 4,0 M en agua (4mL, 10 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se neutralizó a pH 6-7 con bicarbonato de sodio sólido. Se añadió gota a gota azida de sodio (80 mg, 1 mmol) en agua (2 ml) a la mezcla, seguido de agitación durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión espesa. La mezcla resultante se filtró y se secó para dar 2-{1-[(2-azido-3-nitrofenoxi)metilo]vinilo}piridina como un sólido amarillo oscuro (0,25 g, 83%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 298,1; encontrado: 298,1

*Paso 4. 7-Nitro-1a-piridina-2-ilo-1a,2-dihidro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazina*

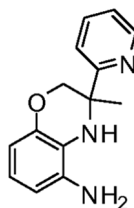
**[0340]**



**[0341]** Una mezcla de 2-{1-[(2-azido-3-nitrofenoxi)metilo]vinilo}piridina (250 mg, 0,84 mmol) en benceno (15 ml) reflujo a 80°C durante 15 h. La reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 7-nitro-1a-piridina-2-ilo-1a,2-dihidro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazina como un sólido (0,225 g, 90%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 270,1; encontrado: 270,1.

*Paso 5. 3-Metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina*

**[0342]**

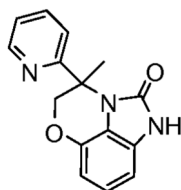


**[0343]** Una mezcla de 7-nitro-1a-piridina-2-ilo-1a,2-dihidro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazina (100 mg, 0,4 mmol) en metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se desgasificó con nitrógeno en una Botella de Parr seguida de la adición de paladio (10% sobre carbono) (30 mg, 0,28 mmol). La reacción se cargó con hidrógeno a 40 psi y se agitó durante 6 h. La reacción se filtró y se concentró para dar 3-metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina bruta (0,030 g, 30%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 242,1; encontrado: 242,1.

*Paso 6. 4-Metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

**[0344]**

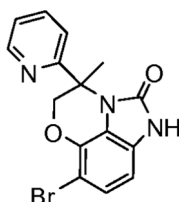




5  
10 **[0345]** Trifosgeno (40 mg, 0,1 mmol) se añadió a la solución de 3-metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (90 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (100  $\mu$ l) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona como semisólido (0,10 g. 90%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{14}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 268,1; encontrado: 268,0.

Paso 7. 7-Bromo-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona

20 **[0346]**



25  
30 **[0347]** *N*-bromosuccinimida (60 mg, 0,3 mmol) se añadió a una solución de 4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (90 mg, 0,3 mmol), ácido acético (6 ml) y acetonitrilo (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, se inactivó con agua y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo que contenía etanol al 20% para dar 7-bromo-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona como un sólido blanquecino (0,090 g. 80%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{13}BrN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 346,1, 348,1; encontrado: 345,9,347,9.

40 Paso 8. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona

45 **[0348]** 7-Bromo-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (80 mg, 0,2 mmol) se combinó en 1,4-dioxano (10 mL) con borato de potasio (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) (trifluoro) (0,070 g, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (60 mg, 0,5 mmol) en agua (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (30 mg, 0,04 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 4 h, en las cuales la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo que contenía etanol al 20% para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona como un aceite transparente. Los enantiómeros se separaron en una columna quiral usando las siguientes condiciones: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5  $\mu$ m, 21x2x250 mm; fase móvil: etanol al 45% en gradiente de hexanos: 18 ml/min isocrático; Tiempo de ejecución: 11 min; Carga: 4 mg en 900  $\mu$ l; Tiempo pico: 7,1 y 8,8 min.

55 Diastereoisómero 1, Pico 1, como un sólido amorfo blanco (0,010 g. 10%). LCMS calculada para  $C_{20}H_{19}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 363,1; encontrado: 363,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,02 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).  
60 Diastereoisómero 2, Pico 2, como un sólido amorfo blanco (0,010 g. 10%). LCMS calculada para  $C_{20}H_{19}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 363,1; encontrado: 363,1.

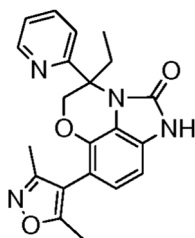
### Ejemplo 70

65 **7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona 2,2,2-trifluoroacetato**

**[0349]**

5

10

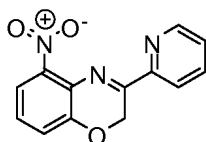


Paso 1. 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-2H-1,4-benzoxazina

15

**[0350]**

20



25

**[0351]** La mezcla de 5-nitro-3-piridina-2-ilo-2H-1,4-benzoxazina y 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ol (intermedio, Ejemplo 13) (200 mg, 0,7 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,2 ml) y ácido acético (0,8 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se diluyó con acetonitrilo (15 ml) y se concentró a temperatura ambiente para eliminar el ácido acético residual para dar 5-nitro-3-piridina-2-ilo-2H-1,4-benzoxazina como un sólido verde claro (0,20 g. 100%) LCMS calculada para  $C_{13}H_{10}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 256,1; encontrado: 255,9.

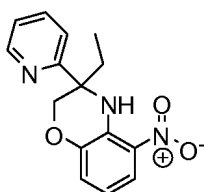
30

Paso 2. 3-Etilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

35

**[0352]**

40



45

**[0353]** Etilo litio 0,5 M en benceno-ciclohexano (1,8 ml, Se añadieron 0,88 mmol) gota a gota a una solución de 5-nitro-3-piridina-2-ilo-2H-1,4-benzoxazina (0,025 g, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (4ml), se enfrió a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y luego se inactivó con metanol. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 3-etilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina como un sólido (0,021 g. 84%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{16}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 286,1; encontrado: 286,0.

50

55

Paso 3. 3-Etilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina

**[0354]**

60

65

5



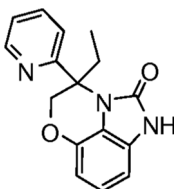
10 **[0355]** 3-Etilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (10 mg, 0,3 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) en una botella Parr, se desgasificó con nitrógeno y paladio (10% en carbono) (10 mg) fue añadido. El recipiente de reacción se presurizó a 50 PSI con hidrógeno y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 3-etilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina bruta (0,005 g, 40%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{18}N_3O(M+H)^+$ :  $m/z = 256,1$ ; encontrado: 256,0.

15

*Paso 4. 4-Etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

**[0356]**

20



25

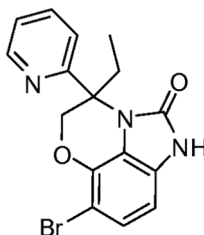
30 **[0357]** Se añadió trifosgeno (40 mg, 0,1 mmol) a una solución de 3-etilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (80 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (0,060 g, 60%). LCMS calculada para  $C_{16}H_{18}N_3O_2(M+H)^+$ :  $m/z = 282,1$ ; encontrado: 282,0.

35

*Paso 5. 7-Bromo-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

**[0358]**

40



45

50 **[0359]** Se añadió *N*-bromosuccinimida (70 mg, 0,4 mmol) a una solución de 4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (80 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (10 ml) enfriado a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró para eliminar el ácido acético residual y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 7-bromo-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona cruda (0,07 g, 80%). LCMS calculada para  $C_{16}H_{15}BrN_3O_2(M+H)^+$ :  $m/z = 360,1, 362,1$ ; encontrado: 359,8, 361,8.

55

*Paso 6. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato*

60 **[0360]** 7-Bromo-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (50 mg, 0,1 mmol) fue combinada en 1,4-dioxano (6 ml) con borato de potasio (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) (trifluoro) (42 mg, 0,21 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0,3 mmol) en agua (3 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó en HPLC preparativa usando una columna C-18 eluyendo un

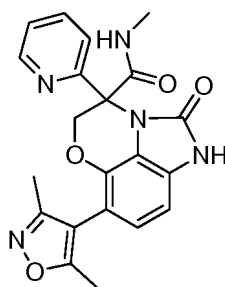
65

gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona como un sólido blanco (0,005 g, 10%). LCMS calculada para  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,1; encontrado: 377,0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 7,75 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,6, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,71-2,51 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

### Ejemplo 71

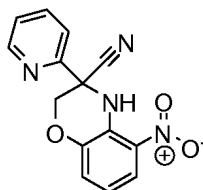
**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato**

[0361]



*Paso 1. 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carbonitrilo*

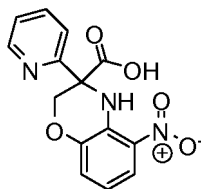
[0362]



[0363] Se añadió cianuro de potasio (500 mg, 7 mmol) a una solución de 5-nitro-3-piridina-2-ilo-2H-1,4-benzoxazina (1g, 4 mmol) (Ejemplo 70, Etapa 1), en acetonitrilo (20 ml), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se cristalizó en cloruro de metileno para dar 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carbonitrilo como un polvo amarillo oscuro (0,60 g, 60%). LCMS calculada para  $C_{14}H_{11}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 283,1; encontrado: 282,9

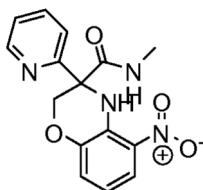
*Paso 2. 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ácido carboxílico*

[0364]



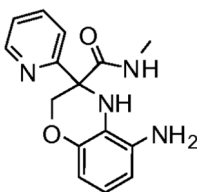
[0365] Se disolvió 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carbonitrilo (80 mg, 0,3 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml, 100 mmol) y se calentó a 100°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y el pH se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio. La solución neutralizada se extrajo luego con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ácido carboxílico crudo como un sólido (0,025 g, 30%). LCMS calculada para  $C_{14}H_{12}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 302,1; encontrado: 301,9.

*Paso 3. N-Metilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida*

**[0366]**

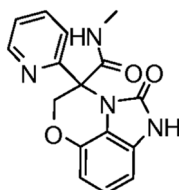
**[0367]** 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ácido carboxílico (0,044 g, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se combinó con *N,N,N',N'*-tetrametilo-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo) uronio hexafluorofosfato [Oakwood n°: 023926] (160 mg, 0,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (100  $\mu$ l, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió metilamina 3,0 M en etanol (0,2 ml, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, momento en el que la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 N HCl, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *n*-metilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida sólida cruda (0,020 g, 30%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{15}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 315,1; encontrado: 315,0.

Paso 4. 5-Amino-*N*-metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida

**[0368]**

**[0369]** *N*-Metilo-5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida (25 mg, 0,080 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) en una botella Parr y se desgasificó con nitrógeno, seguido por adición de paladio (10% en carbono) (5 mg, 0,05 mmol). El recipiente de reacción se cargó a 50 PSI de hidrógeno y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para dar 5-amino-*N*-metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida bruta (0,005 g, 100 %). LCMS calculada para  $C_{15}H_{17}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 285,1; encontrado: 285,0.

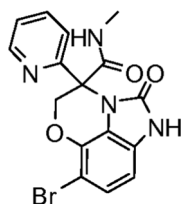
Paso 5. *N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida

**[0370]**

**[0371]** Se añadió trifosgeno (10 mg, 0,04 mmol) a una solución de 5-amino-*N*-metilo-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida (30 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (40  $\mu$ l, 0,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar *N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida cruda como semisólido (0,031 g, 100%). LCMS calculada para  $C_{16}H_{15}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 311,1; encontrado: 311,1.

Paso 6. 7-Bromo-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida

**[0372]**



5  
10 **[0373]** *N*-Metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida (20 mg, 0,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y ácido acético (2 ml), y se enfrió a 0°C, seguido de adición de *N*-bromosuccinimida (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante <sup>1</sup>H y luego se concentró para dar un residuo crudo. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 7-bromo-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida cruda (0,020 g, 50%). LCMS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,1, 391,1; encontrado: 388,9, 390,9.

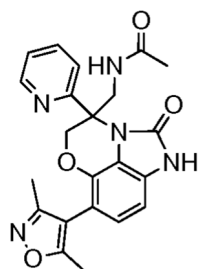
20 *Paso 7. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato*

25 **[0374]** 7-Bromo-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida (20 mg, 0,05 mmol) se combinó con 1,4-dioxano (2 ml), potasio (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) (trifluoro) borato (16 mg, 0,077 mmol) y carbonato de potasio (10 mg, 0,1 mmol) en agua (1ml, 60 mmol) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (7 mg, 0,008 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida como un sólido blanquecino (0,007 g, 30%). LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 406,1; encontrado: 405,9. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 8,57 - 8,45 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

### 35 Ejemplo 72

*N*-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-*y*1)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]metilo]acetamida 2,2,2-trifluoroacetato

40 **[0375]**



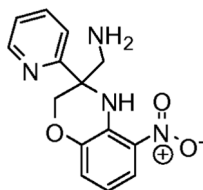
45

50

*Paso 1. 1-(5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metanamina*

55 **[0376]**

60



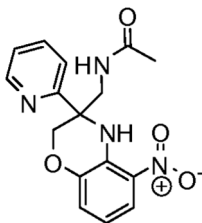
65

**[0377]** Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en tolueno (200 μl, 0,2 mmol) gota a gota a una solución de 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carbonitrilo (50 mg, 0,2 mmol) (Ejemplo 71, Paso 1), en tolueno

(5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se inactivó con metanol. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-(5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metanamina sólida (0,05 g. 100%). LCMS calculada para  $C_{44}H_{15}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 287,1; encontrado: 287,1.

Paso 2. *N*-[(5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo] acetamida

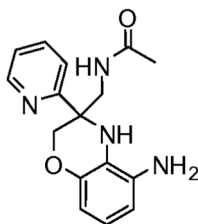
[0378]



[0379] Cloruro de acetilo (15  $\mu$ l, 0,21 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metanamina (50 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N*-[(5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo] acetamida (0,040 g. 70%). LCMS calculada para  $C_{16}H_{17}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 329,1; encontrado: 329,0

Paso 3. *N*-[(5-Amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo] acetamida

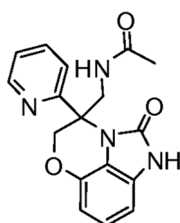
[0380]



[0381] *N*-[(5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo] acetamida (0,040 g. 0,122 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) en una botella Parr y desgasificada con nitrógeno, seguido de la adición de catalizador de paladio (10% sobre carbono) (10 mg, 0,09 mmol). El recipiente de reacción se cargó a 50 PSI con hidrógeno y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar *N*-[(5-amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo]acetamida bruta (0,040 g, 80%). LCMS calculada para  $C_{16}H_{19}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 299,1; encontrado: 299,0.

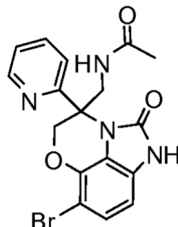
Paso 4. *N*-[(2-Oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida

[0382]



[0383] Trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) se añadió a una mezcla de *N*-[(5-amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ilo)metilo]acetamida (50 mg, 0,2 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (60  $\mu$ l) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N*-[(2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida (0,040 g. 70%). LCMS calculada para  $C_{47}H_{17}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 325,1; encontrado: 325,1.

Paso 5. *N*-[[7-(7-Bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida  
[0384]



[0385] *N*-bromosuccinimida (40 mg, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de *N*-[[2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida en acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (3 ml), y se enfrió a 0°C. La reacción se agitó durante 1 h, se concentró para eliminar el ácido acético residual y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar *N*-[[7-(7-bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida (0,040 g, 60%). LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 403,1, 405,1; encontrado: 402,9, 405,0.

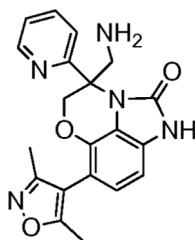
Paso 6. *N*-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida 2,2,2-trifluoroacetato

[0386] *N*-[[7-(7-Bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida (20 mg, 0,05 mmol) se combinó en 1,4-dioxano (2 ml) con potasio (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) (trifluoro) borato (16 mg, 0,077 mmol) y carbonato de potasio (10 mg, 0,1 mmol) en agua (1ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7 mg, 0,008 mmol) y la reacción se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, en cuyo momento se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar *N*-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)metilo]acetamida como un sólido blanquecino (0,010 g, 50%) LCMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 420,1; encontrado: 420,1.

### Ejemplo 73

4-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona bis(2,2,2-trifluoroacetato)

[0387]



[0388] *N*-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo] se disolvió metilo]acetamida (10 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1ml) y ácido clorhídrico concentrado (200 µl, 6 mmol) en agua (800 µl). La reacción se calentó a 100°C durante 4 h y luego se purificó sin tratamiento previo mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para dar 4-(aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona como un sólido blanquecino (0,0045 g, 40%). LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 378,1; encontrado: 378,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,40 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 1H), 8,20 (sa, 2H), 7,84 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

### Ejemplo 74

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-

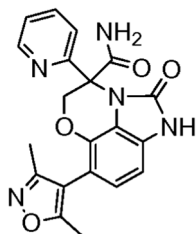


## carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

[0389]

5

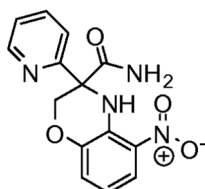
10

15 *Paso 1. 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida*

[0390]

20

25

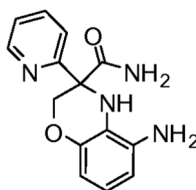


30 **[0391]** 5-Nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,4 mmol) a una mezcla de óxido de aluminio en agitación vigorosa (100 mg, 1 mmol) y ácido metanosulfónico (2 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a 120°C durante 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida como un aceite transparente (0,040 g. 40%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 301,1; encontrado: 301,1.

*Paso 2. 5-Amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida*

40 [0392]

45



50 **[0393]** Se disolvió 5-nitro-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida (0,040 g, 0,13 mmol) en metanol (5 ml) en una botella Parr y desgasificada con nitrógeno, seguido de la adición de paladio (10% en carbono) (20 mg, 0,2 mmol). El recipiente de reacción se cargó a 50 PSI con hidrógeno y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 5-amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida bruta como un vidrio (0,040 g. 100%). LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 271,1; encontrado: 271,1.

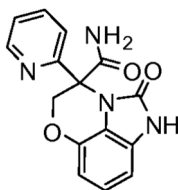
55

*Paso 3. 2-Oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida*

[0394]

60

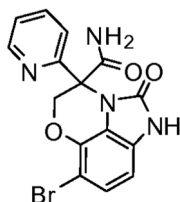
65



**[0395]** Trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) se añadió a una solución de 5-amino-3-piridina-2-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-carboxamida (40 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (60  $\mu$ l, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo en bruto[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida (0,040 g. 80%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{13}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 297,1; encontrado: 297,1.

*Paso 4. 7-Bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida*

**[0396]**



**[0397]** Se añadió *N*-bromosuccinimida (40 mg, 0,2 mmol) a una solución de 2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida, acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (3 ml) y se enfría a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró para eliminar el ácido acético residual. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 7-bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo en bruto[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida (0,040 g. 60%). LCMS calculada para  $C_{15}H_{12}BrN_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 375,1, 377,1; encontrado: 375,0, 376,9.

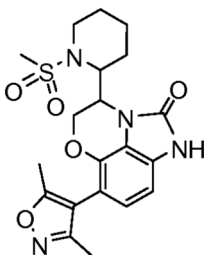
*Paso 5. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato*

**[0398]** 7-Bromo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida (20 mg, 0,05 mmol) se combinó en 1,4-dioxano (2 ml) con borato de potasio (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo) (trifluoro) (16 mg, 0,077 mmol) y carbonato de potasio (10 mg, 0,1 mmol) en agua (1ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (7 mg, 0,008 mmol) y se desgasificó con nitrógeno. La reacción se agitó a 110°C durante 5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-carboxamida como un sólido blanquecino (0,010 g. 50%). LCMS calculada para  $C_{20}H_{18}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 392,1; encontrado: 392,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,71 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

**Ejemplo 79**

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-[1-(metilsulfonyl)piperidina-2-ilo]-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0399]**

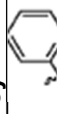
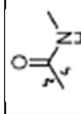
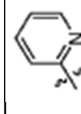
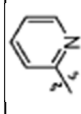
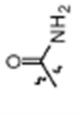
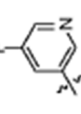
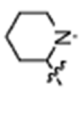
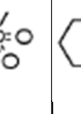
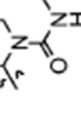
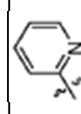
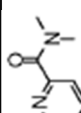
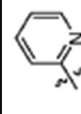
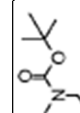
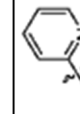


**[0400]** La amina 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (0,05 g, 0,14 mmol) (Ejemplo 63) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,28 mmol) a *ta* bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo agua: gradiente de acetonitrilo tamponado pH 2 con TFA para dar 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-[1-(metilsulfonil)piperidina-2-ilo]-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona como dos fracciones: Ejemplo 79, Pico 1 como un residuo sólido (0,015 g, 26%) LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,1; encontrado: 433,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,69 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,65 (m, 3H), 4,4-3,9 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,73 - 1,51 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,1 (m, 1H). Ejemplo 79, Pico 2 como un residuo sólido (0,010 g, 18%). LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub> N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,1; encontrado: 433,2.

#### Ejemplos 75-87

**[0401]** Los procedimientos experimentales usados para preparar los compuestos de los Ejemplos 75 a 87 se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	Cy <sup>3</sup>	Sal	Proc.*
75	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Me	H			13
76	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato		H		TFA	24
77	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato	H	H		TFA	24
78	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno		H			5
79	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-[1-(metilsulfonil)piperidina-2-ilo]-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	H	H			79
80	2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida	H	H			79
81	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato	H			TFA	43
82	5-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida 2,2,2-bis(trifluoroacetato)	H			2TFA	43
83	terc-butilo 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato	H			TFA	43

(Continuación)

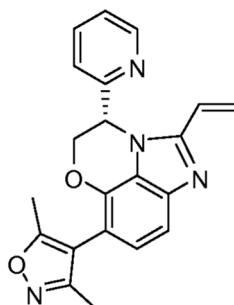
Ej. N°	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	Cy <sup>3</sup>	Sal	Proc.*
84	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-pirimidin-5-ilo-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato	H			TFA	43
85	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato	H			TFA	43
86	Etilo (2E)-3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]acrilato 2,2,2-trifluoroacetato	H			TFA	43
87	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazol[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona bis (2,2,2-trifluoroacetato)	H			2TFA	43

\* Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental del número de ejemplo listado.

## Ejemplo 88

**(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina**

[0402]

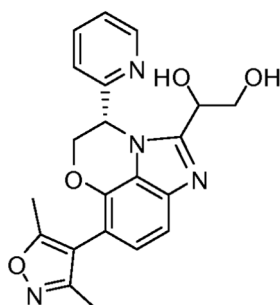


[0403] (4S)-2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (277 mg, 0,755 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (0,19 ml, 1,1 mmol) [Aldrich, cat. n° 633348] y fosfato de potasio (0,3 g, 2 mmol) [Aldrich, cat. n° P5629], se disolvieron en agua (2,4 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con nitrógeno y dicitclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (0,03 g, 0,04 mmol) [Aldrich, cat. n° 741825] fue agregado. La mezcla resultante se desoxigenó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo acetato de etilo en hexanos (75-100%, acetato de etilo que contenía MeOH al 20%) para proporcionar el producto deseado (0,21 g, 78%). LCMS para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 359,2; encontrado 359,3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61-8,53 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 17,5, 1,0 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,5 Hz, 2H), 5,68 (dd, J = 11,4, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,6, 2,1 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

## Ejemplo 89

**(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diol**

[0404]

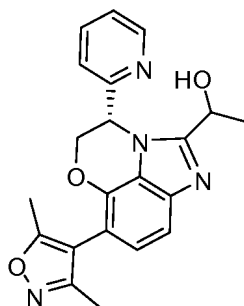


[0405] (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (40 mg, 0,1 mmol) se disolvió en alcohol *terc*-butílico (4ml) y agua (4ml). A la solución resultante, la mezcla de A-D mezcla ® (300 mg, 0,7 mmol) [Aldrich, cat. n° 392766] se añadió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadió sulfito de sodio acuoso saturado (2 ml) y la suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo luego con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el producto deseado (0,021 g, 50%). LCMS para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 393,2; encontrado 393,2.

## Ejemplo 90

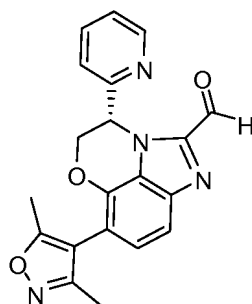
**1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etanol**

[0406]



Paso 1. (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carbaldehído

[0407]



[0408] (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (0,05 g, 0,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,7 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C, luego una solución de tetraóxido de osmio 0,16 M en agua (0,3 ml, 0,04 mmol) [Aldrich, cat. n° 251755] y metaperiodato de sodio (140 mg, 0,66 mmol) [Aldrich, cat. n° S1878] en agua (0,1 mL) fueron añadidos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio acuoso saturado (10 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y el tapón se enjuagó con diclorometano. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo acetato de etilo en hexanos (75-100%, acetato de etilo que contenía 20% de MeOH) para proporcionar el producto deseado (0,053 g, 100%). LCMS para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 361,1; encontrado 361,2.

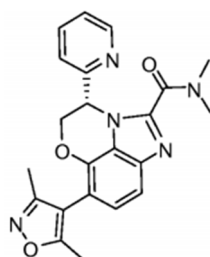
Paso 2. 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etanol

[0409] A la solución de (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carbaldehído (8 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1ml) a 0°C, cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,01 ml, 0,04 mmol) [Aldrich, Cat. N° 189901] se agregó gota a gota. Después de continuar agitando durante 30 minutos a 0°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo/salmuera (3: 1), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el producto deseado como una mezcla de diastereómeros (4mg, 50%). LCMS para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 377,2, encontrado 377,1.

### Ejemplo 91

(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxamida

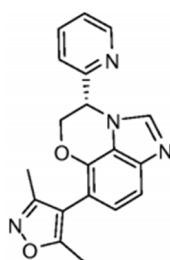
[0410]



## Ejemplo 92

(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina

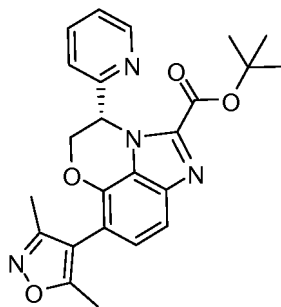
[0411]



## Ejemplo 93

*tert*-butilo (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxilato

[0412]



[0413] (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carbaldehído (15 mg, 0,042 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,0041 g, 0,050 mmol) [Aldrich, cat. n° 126365] se disolvieron en acetonitrilo (1,5 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla resultante, sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,0005 g, 0,002 mmol) [Aldrich, cat. n° 209198], carbonato de calcio (0,0046 g, 0,046 mmol) [Aldrich, cat. n° C6763] e hidroperóxido de *tert*-butilo 6,0 M en decano (0,0076 ml, 0,046 mmol) [Aldrich, cat. n° 416665] se agregaron. El recipiente de reacción se tapó, se desgasificó y se dejó agitar a 40°C durante 10 horas. Después de la filtración a través de Celite, la solución se concentró y el residuo resultante se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó los siguientes tres compuestos:

Ejemplo 91 (7,2 mg, 43%) LCMS para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 404,2; encontrado 404,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 11,8, 3,9 Hz, 2H), 4,70 (dd, J = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Ejemplo 92 (2,4 mg, 17%) LCMS para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 333,1; encontrado 333,2 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,74-4,67 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Ejemplo 93 (3,2 mg, 18%) LCMS para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 433,2; encontrado 433,2;

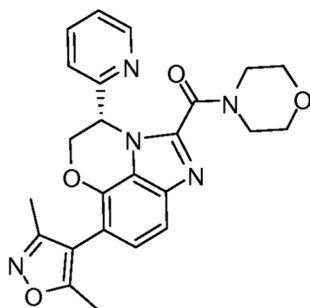


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,52 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00 (dd,  $J = 11,7, 3,1$  Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J = 11,8, 3,1$  Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

#### 5 Ejemplo 94

(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(morfolina-4-ilcarbonil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina

10 [0414]

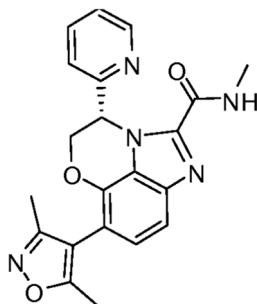


15  
20  
25 [0415] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 91, usando morfolina [Aldrich, cat. n° 252360] como el nucleófilo. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : calculado  $m/z = 446,2$ , encontrado 446,1;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 7,1, 5,4$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,81 (dd,  $J = 11,8, 3,7$  Hz, 1H), 4,72 (dd,  $J = 11,7, 3,3$  Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,59 (t,  $J = 8,1$  Hz, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

#### Ejemplo 95

35 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*n*-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxamida

40 [0416]



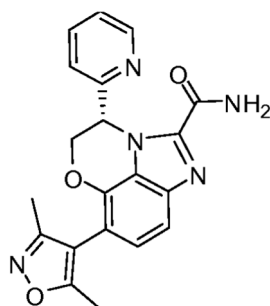
45  
50 [0417] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 91, usando metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano [Aldrich, Cat. n° 395056] como el nucleófilo. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : calculado  $m/z = 390,2$ , encontrado 390,2;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 6,9, 4,9$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J = 11,7, 3,1$  Hz, 1H), 4,65 (dd,  $J = 11,7, 3,0$  Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

#### Ejemplo 96

60 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamida

[0418]

65

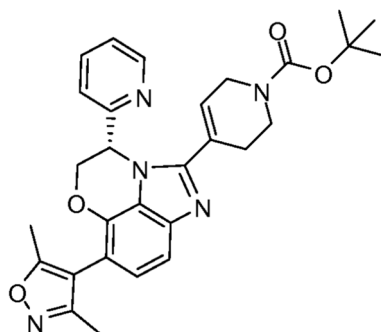


5  
10  
15 **[0419]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 91, usando hidrocloreuro de hidroxilamina [Aldrich, cat. n° 159417] como el nucleófilo. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS para  $C_{20}H_{18}O_3N_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculado  $m/z = 376,1$ , encontrado 376,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,49 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 6,9, 4,9$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,96 (dd,  $J = 11,7, 3,1$  Hz, 1H), 4,65 (dd,  $J = 11,7, 3,0$  Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

#### Ejemplo 97

25 *terc-Butilo* 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

#### [0420]



30  
35  
40  
45 **[0421]** (4S)-2-Cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (80 mg, 0,2 mmol), *terc-butilo* 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (100 mg, 0,4 mmol) [Aldrich, cat. n° CDS015890] y fosfato de potasio (0,09 g, 0,4 mmol) [Aldrich, cat. n° P5629] se suspendieron en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,70 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y dicitclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (0,008 g, 0,01 mmol) [Aldrich, cat. n° 741825] fue agregado, seguido de 10 minutos adicionales de desgasificación. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo acetato de etilo en hexanos (75-100%) para proporcionar el producto deseado (98 mg, 90%). LCMS para  $C_{29}H_{32}O_4N_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: calculado  $m/z = 514,2$ , encontrado 514,2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,54 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,07 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,78 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 4,59 (dd,  $J = 11,6, 3,1$  Hz, 1H), 4,11-3,72 (m, 2H), 3,51 (d,  $J = 16,0$  Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

#### Ejemplo 98

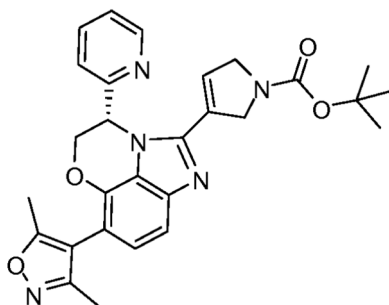
60 *terc-Butilo* 3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato

#### [0422]

65

5

10



15

20

**[0423]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 97, usando *tert*-butilo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato [Combi-Blocks, cat. n° FM2879] como el reactivo de acoplamiento Suzuki. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea con acetato de etilo en hexanos (75-100%) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 500,2, encontrado 500,4; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,64 - 8,52 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 3H).

25

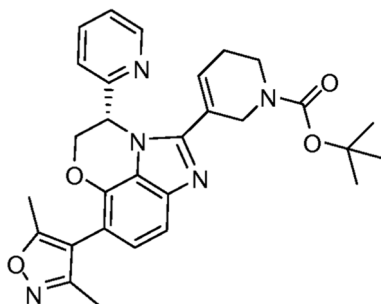
#### Ejemplo 99

30

***tert*-Butilo 5-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato**

35

40



45

50

**[0425]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 97, usando *tert*-butilo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato [Anisyn, cat. n° CT603191] como el reactivo de acoplamiento Suzuki. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo acetato de etilo en hexanos (75-100%) para proporcionar el compuesto del título. LCMS para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 514,2, encontrado 514,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,56 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 6,9, 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,08 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,14 -4,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

#### Ejemplo 100

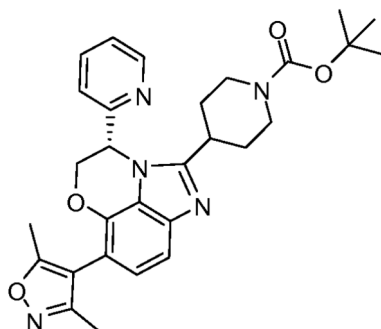
55

***tert*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato**

60

**[0426]**

65



5  
10  
15 **[0427]** (*tert*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (80 mg, 0,2 mmol) se disolvió en metanol (6 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de paladio sobre carbono (30 mg, 0,02 mmol) [Aldrich, cat. n° 130108]. Después de tres vacíos/gas nitrógeno ciclos de recarga, se cargó gas de hidrógeno de 1 atm a la mezcla con un globo. Después de agitarse durante 2 ha temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó posteriormente con metanol (30 ml). se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo acetato de etilo en hexanos (75-100%) para proporcionar el producto deseado (48 mg, 60%). LCMS para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 516,3, encontrado 516,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,59 - 8,49 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 4,89 (dd, *J* = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,95 (ddd, *J* = 11,8, 8,3, 3,6 Hz, 1H), 2,88 - 2,51 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

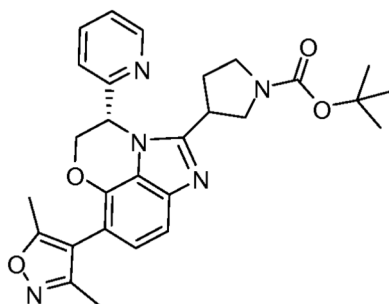
#### Ejemplo 101A

30 *tert*-Butilo 3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-1-carboxilato (diastereoisómero 1)

#### Ejemplo 101B

35 *tert*-Butilo 3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-1-carboxilato (diastereoisómero 2)

#### [0428]



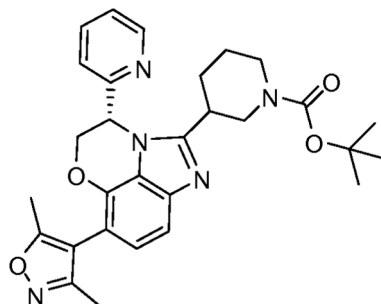
40  
45  
50  
55 **[0429]** Los compuestos del título se prepararon por métodos análogos al Ejemplo 99, usando *tert*-butilo 3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato como partida material. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título como dos diastereoisómeros.

60 Diastereoisómero 1. LCMS preparativa pico I. LCMS para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 502,2; encontrado 502,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,57 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 6H). Diastereoisómero 2. LCMS preparativa Pico II. LCMS para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 502,2; encontrado 502,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91-6,73 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,93 (dd, *J* = 11,7, 2,0 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,49 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

## Ejemplo 102

**5** *tert*-Butilo 3-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato

**[0430]**

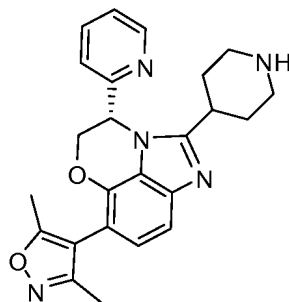


**25** **[0431]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 100, usando *tert*-butilo 5-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato como material de partida. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 516,3, encontrado 516,2.

## Ejemplo 103

**30** (4*S*)-2-(1-Acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina

**[0432]**



**50** **[0433]** *tert*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (3 mg, 0,006 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) [Aldrich, cat. n° 345547]. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los disolventes se eliminaron bajo un flujo de gas nitrógeno. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título (1,8 mg, 70%). LCMS para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 416,2, encontrado 416,2.

## Ejemplos 104-108

**60** **[0434]** Los procedimientos experimentales usados para preparar los compuestos de los Ejemplos 104 a 108 en la Tabla 4 fueron análogos a los usados para la síntesis del compuesto del Ejemplo 103.

**65**

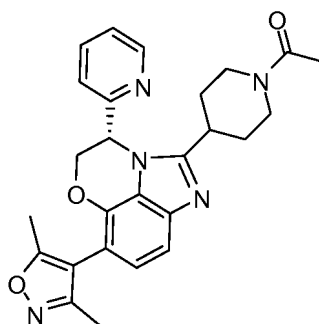
Tabla 4

Ejemplo N°	Nombre	R
104	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina	-
105	(4S)-2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina	
106A	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 1)	
106B	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 2)	
107	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina	-
108	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperidina-3-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (mezcla de diastereómeros)	de

## Ejemplo 109

(4S)-2-(1-Acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina

[0435]



[0436] A la solución de *tert*-butilo 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-Se añadió carboxilato (8,8 mg, 0,017 mmol) en metanol (1ml) cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los disolventes se evaporaron luego bajo un vapor de nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,7 mmol) al residuo resultante, seguido de cloruro de acetilo (0,029 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó entonces bajo una corriente de nitrógeno durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de la eliminación de disolventes y reactivos residuales. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título (6,3 mg, 81%). LCMS para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: calculado m/z = 458,2, encontrado 458,2.

## Ejemplos 110-121

**[0437]** Los procedimientos experimentales utilizados para preparar los compuestos de los Ejemplos 110 a 121 en la Tabla 5 fueron análogos a los utilizados para la síntesis del Ejemplo 109.

5

Tabla 5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

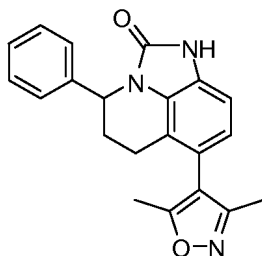
65

Ejemplo N°	Nombre	R	Reacción de temperatura
110	(4S)-2-(1-acetilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		23°C
111	(4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-4-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		23°C
112	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonyl)piperidina-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		0°C
113A	(4S)-2-(1-acetilpirrolidina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 1)		23°C
113B	(4S)-2-(1-acetilpirrolidina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 2)		23°C
114A	(4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 1)		23°C
114B	(4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (diastereómero 2)		23°C
115	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonyl)pirrolidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (mezcla de diastereómeros)		0°C
116	(4S)-2-(1-acetilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		23°C
117	(4S)-2-(1-acetilpiperidina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (mezcla de diastereómeros)		23°C
118	(4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (mezcla de diastereómeros)		23°C
119	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonyl)piperidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (mezcla de diastereómeros)		0°C

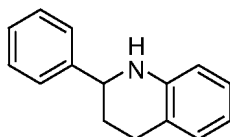
**Ejemplo 120****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona**5 **[0438]**

10

15

*Paso 1. 2-Fenilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*20 **[0439]**

25



30

35

**[0440]** Una solución de 2-fenilquinolina, (0,248 g, 1,21 mmol) [Aldrich, cat. nº 299650] en ácido acético (6,0 ml) se trató con complejo de borano-piridina (0,605 ml, 5,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de hidróxido de sodio 3 M (70 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 25% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (0,247 g, 98%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 210,1; encontrado: 210,1.

*Paso 2. N-metoxi-2-fenilo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida*40 **[0441]**

45



50

55

**[0442]** Una solución de 2-fenilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2,13 g, 10,2 mmol) y trietilamina (4,26 ml, 30,5 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 ml) se añadió a una solución de trifosgeno (3,20 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (38,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se trató con hidrocloreto de metoxilamina (1,70 g, 20,3 mmol) y trietilamina (4,26 ml, 30,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 70% de acetato de etilo/hexanos, el acetato de etilo que contiene 5% de metanol) dio el producto deseado (2,25 g, 78%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 283,1; encontrado: 283,1.

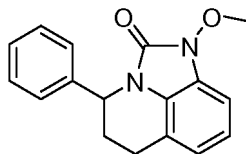
*Paso 3. 1-Metoxi-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona*

60

**[0443]**

65





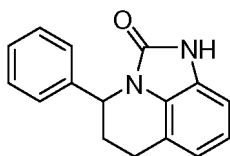
5

[0444] Una solución de *N*-metoxi-2-fenilo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida (0,869 g, 3,08 mmol) en cloroformo (23,2 ml) a 0°C se trató con [*l*,bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,59 g, 3,69 mmol) en cuatro porciones durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó luego con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (100% de hexanos a 70% de acetato de etilo/hexanos, el acetato de etilo que contenía 5% de metanol) dio el producto deseado (0,576 g, 66%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 281,1; encontrado: 281,1.

Paso 4. 4-Fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona

[0445]

20



25

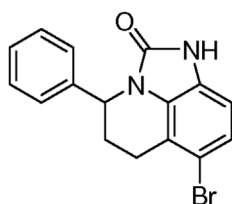
[0446] Una suspensión de 1-metoxi-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona (0,575 g, 2,05 mmol) en etanol (35,9 ml, 615 mmol) se calentó para disolver los sólidos residuales y la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La solución se trató con ácido acético (0,233 ml, 4,10 mmol), se desgasificó con nitrógeno, se trató con catalizador de paladio (0,575 g, 100% en peso) (10% de Pd sobre carbono, tipo Degussa) y se hidrogenó durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con etanol y metanol. El filtrado se concentró luego para dar el producto deseado (0,436 g, 85%) como una mezcla racémica que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 251,1; encontrado: 251,1.

35

Paso 5. 7-Bromo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona

[0447]

40



45

[0448] Una suspensión de 4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona (0,200 g, 0,799 mmol) en acetonitrilo (10,0 mL) y ácido acético (2,42 mL) se calentó para disolver los sólidos residuales y la solución resultante se enfrió a 0°C. La solución resultante se trató con una solución de *N*-bromosuccinimida (0,144 g, 0,807 mmol) en acetonitrilo (3,0 mL), se agregó gota a gota, a 0°C y posteriormente se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo que se disolvió en cloroformo (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto. La purificación por cromatografía de columna instantánea (100% de hexanos a 50% de acetato de etilo/hexanos, el acetato de etilo que contiene 5% de metanol) dio el producto deseado (0,177 g, 67%) como una mezcla racémica junto con otro isómero bromado adicional, 8-bromo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona (que no se separó) en una proporción de 4,4:1. LCMS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 329,0, 331,0; encontrado: 329,0, 331,0.

60

Paso 6. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona

[0449] Una mezcla de 7-bromo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona (0,050 g, 0,15 mmol) (4,4:1 mezcla de isómeros con 8-bromo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina-2(1H)-ona como el isómero menor), (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)ácido borónico (10,7 mg, 0,0759 mmol) y carbonato de cesio (99,0 mg, 0,304 mmol)

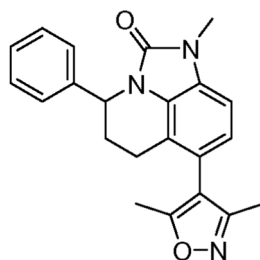
65

en 1, 2-dimetoxietano (1,21 ml) y agua (0,303 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se trató con PEPPSI-IPr (5,2 mg, 0,0076 mmol) [Aldrich, cat. n° 669032], se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (14,7 mg, 28%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10,00 (s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,45 - 1,96 (m, 10H); LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 346,2; encontrado: 346,1.

### Ejemplo 121

#### 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona

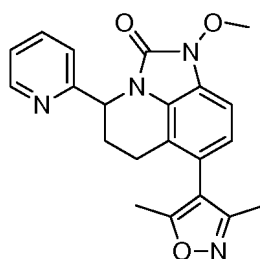
[0450]



[0451] Una solución de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona (10,7 g, 0,031 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 mL) se trató con carbonato de cesio (20,2 g, 0,062 mmol) seguido de yoduro de metilo (2,9 µl, 46,5 µmol) y agitado a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (8,2 mg, 74%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,35-7,20 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,48 - 2,11 (m, 7H), 2,09 - 1,84 (m, 3H); LCMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,2; encontrado: 360,1.

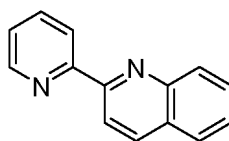
### Ejemplo 122 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona trifluoroacetato

[0452]



#### Paso 1. 2-Piridina-2-ilquinolina

[0453]

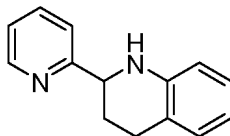


[0454] Una solución de 2-bromoquinolina (1,00 g, 4,81 mmol) [Aldrich, cat. n° 716278] en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL) (desgasificado con nitrógeno) se trató con 2-(tributilstani)piridina (1,83 mL, 4,81 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,337 g, 0,481 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 110°C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (50 ml) y éter (50 ml) y se filtró sobre Celite. Los sólidos se lavaron con éter adicional (150 ml). El filtrado se lavó con agua (150 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo crudo. La purificación por cromatografía

instantánea en columna (100% de hexanos a 70% de acetato de etilo/hexanos, el acetato de etilo que contiene 5% de metanol) dio el producto deseado (0,771 g, 78%). LCMS calculada para  $C_{14}H_{11}N_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 207,1; encontrado: 207,1.

5 **Paso 2. 2-piridina-2-ilo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina**

[0455]



10

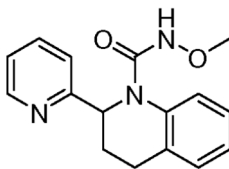
15 **[0456]** Una suspensión de 2-piridina-2-ilquinolina (0,767 g, 3,72 mmol), 1,4-dihidro-3,5-dicarbeto-2,6-dimetilpiridina (2,17 g, 8,55 mmol) y el fosfato de difenilo hidrógeno (0,0093 g, 0,037 mmol) en benceno (18,6 ml) se calentaron a 60°C durante 10 h. La mezcla de reacción se trató con 2-fenilquinolina (0,305 g, 1,49 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró luego hasta un sólido bruto. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 50% de acetato de etilo/hexanos [el acetato de etilo contenía 5% de metanol]) dio el producto deseado (0,735 g, 94%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para  $C_{14}H_{15}N_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 211,1; encontrado: 211,1.

20

**Paso 3. N-metoxi-2-piridina-2-ilo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida**

[0457]

25



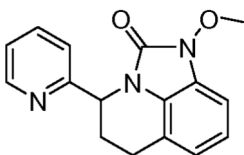
30

35 **[0458]** Una solución de 2-piridina-2-ilo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,723 g, 3,44 mmol) en cloruro de metileno (10,3 ml) se trató con 4-nitrofenilo metoxicarbamato (0,948 g, 4,47 mmol) (Org Process Res. Dev. 2012, 16, 109-116) seguido de la adición gota a gota de *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,88 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió luego sobre agua (25 ml) y bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido oleoso crudo. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 20% de acetato de etilo/hexanos [el acetato de etilo contenía 5% de metanol]) dio el producto deseado (0,923 g, 95%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para  $C_{16}H_{18}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 284,1; encontrado: 284,0.

40

**Paso 4. 1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona**

45 **[0459]**



50

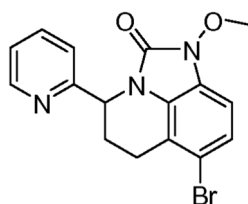
55 **[0460]** Este compuesto fue sintetizado según el procedimiento del Ejemplo 120, paso 3, usando *N*-metoxi-2-piridina-2-ilo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida como material de partida. LCMS calculada para  $C_{16}H_{16}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 282,1; encontrado: 282,0.

60

**Paso 5. 7-Bromo-1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona**

[0461]

65



5

10 **[0462]** Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 120, paso 5, usando 1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona como material de partida. LCMS calculada para  $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,0, 362,0; encontrado: 359,9, 361,9.

15 *Paso 6. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona trifluoroacetato*

20 **[0463]** Una suspensión de 7-bromo-1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona (0,132 g, 0,367 mmol) (como una mezcla de isómeros bromados) y fluoruro de cesio (0,195 g, 1,29 mmol) en alcohol *terc*-butilico (1,22 mL) y agua (0,612 mL) desgasificada con nitrógeno por 10 min. La mezcla de reacción se trató con (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)ácido borónico (0,0518 g, 0,367 mmol) seguido de la adición de 4-(di-*terc*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropaladio (2:1) (5,2 mg, 7,35  $\mu$ mol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales y se calentó a 80°C durante 1,5 h, momento en el que la mezcla de reacción se trató con fluoruro de cesio (0,0558 g, 0,367 mmol), (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)ácido borónico (0,104 g, 0,735 mmol) y 4-(di-*terc*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropaladio (2:1) (5,20 mg, 0,00735 mmol), desgasificado con nitrógeno y agitado a 100°C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo crudo. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 20% de acetato de etilo/hexanos, el acetato de etilo que contiene 5% de metanol) produjo un producto bruto. La purificación adicional mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (95 mg, 53%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,52 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,54 - 2,46 (m, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 25,9 Hz, 3H); LCMS calculada para  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,2; encontrado: 377,0.

25

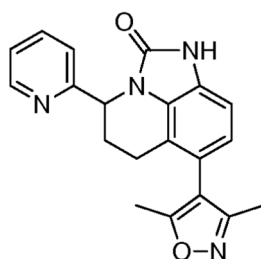
30

### 35 Ejemplo 123

#### 7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona trifluoroacetato

40 **[0464]**

40



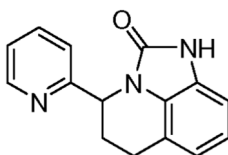
45

50

*Paso 1. 4-Piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona*

55 **[0465]**

55



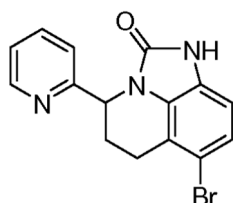
60

60 **[0466]** Esto el compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 120, paso 4, usando 1-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona como material de partida. LCMS calculada para  $C_{45}H_{14}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 252,1; encontrado: 252,1.

65 *Paso 2. 7-Bromo-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona*

[0467]

5



10

[0468] Este compuesto fue sintetizado según el procedimiento del ejemplo 120, paso 5, usando 4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona como material de partida. LCMS calculada para  $C_{15}H_{13}BrN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 330,0, 332,0; encontrado: 329,9, 331,9.

15 *Paso 3. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona trifluoroacetato*

[0469] Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 120, paso 6, usando 7-bromo-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona como material de partida. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,55 - 2,28 (m, 5H), 2,27 - 1,89 (m, 5H); LCMS calculada para  $C_{20}H_{19}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 347,1; encontrado: 347,1.

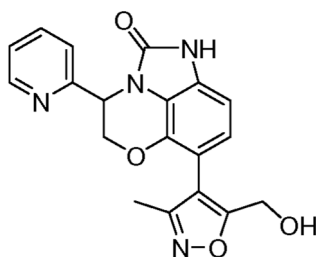
20

**Ejemplo 124**

25 **7-[5-(Hidroximetilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

[0470]

30



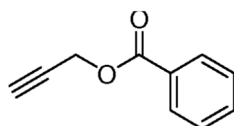
35

40

*Paso 1. Prop-2-in-1-ilo benzoato*

[0471]

45



50

[0472] Una solución de 2-propin-1-ol (10,0 mL, 172 mmol) en cloruro de metileno (496 ml) y la trietilamina (47,9 ml, 344 mmol) a 0°C se trató con cloruro de benzoilo (20,0 ml, 172 mmol), añadido durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (27 g, 98%) que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para  $C_{10}H_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 161,1; encontrado: 161,0.

55

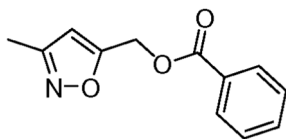
60

*Paso 2. (3-Metilisoxazol-5-ilo)metilo benzoato*

[0473]

65

5



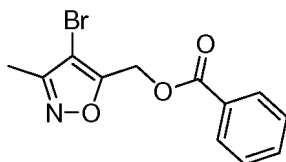
10 **[0474]** Una solución de prop-2-in-1-ilo benzoato (26,0 g, 162 mmol) en cloroformo (598 ml) se trató con trietilamina (11,3 ml, 81,2 mmol) y acetaldoxima (14,4 g, 244 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con hipoclorito de sodio (551 ml, 487 mmol) (grado comercial ~5% acuoso), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna instantánea (100% de hexanos a 30% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (20,1 g, 57%). LCMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 218,1; encontrado: 218,1.

15

*Paso 3. (4-Bromo-3-metilisoxazol-5-ilo)benzoato de metilo*

20 **[0475]**

25



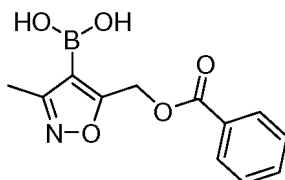
30

30 **[0476]** Una solución de (3-metilisoxazol-5-ilo) benzoato de metilo (20,1 g, 92,4 mmol) en ácido acético (77,3 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (19,7 g, 111 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna instantánea (100% de hexanos a 20% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (21,6 g, 79%). LCMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 296,0, 298,0; encontrado: 296,0, 298,0.

35 *Paso 4. {5-[(Benzoiloxi)metilo]-3-metilisoxazol-4-ilo}ácido borónico*

40 **[0477]**

45



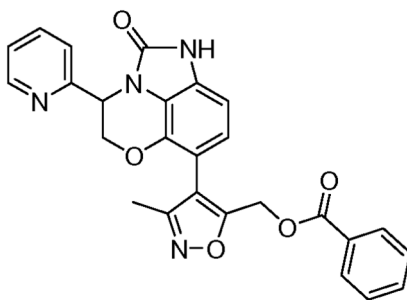
50

50 **[0478]** Un matraz que contiene cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (0,40 g, 1,6 mmol) y 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenilo-2-amina (2,10 g, 5,34 mmol) se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (repetido durante tres ciclos). A la adición de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-ilo) benzoato de metilo (14,9 g, 50,4 mmol) (como una solución en 1,4-dioxano (32 ml)), le siguió la adición de 1,0 M 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano en tetrahydrofurano (85,7 ml) y trietilamina (21,1 ml, 151 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar éster de boronato crudo. La purificación por cromatografía instantánea en columna (100% de hexanos a 40% de acetato de etilo/hexanos) dio el éster de boronato intermedio. El éster de boronato purificado se disolvió en tetrahydrofurano (110 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se trató con peryodato de sodio (20,3 g, 94,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos, se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (64,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 60 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el ácido borónico crudo. La recrystalización en acetato de etilo/hexanos dio el producto deseado (2,2 g). El filtrado se concentró y el residuo resultante se lavó con hexanos para producir producto adicional (4,85 g) (7,05 g en total, 54% de rendimiento combinado). LCMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BNO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 262,1; encontrado: 262,1.

55 *Paso 5. [3-Metilo-4-(2-oxo-4-piridina-2il-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-7-ilo)isoxazol-5-ilo]benzoato de metilo*

60

65 **[0479]**



**[0480]** Una solución de 7-bromo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (687 mg, 2,07 mmol) y {5-[(benzoiloxi)metilo]-3-metilisoxazol-4-ilo}ácido borónico (1,08 g, 4,14 mmol) en 1,4-dioxano (15,7 ml) y agua (4ml) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (253 mg, 0,310 mmol), se desgasificó con nitrógeno y se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 30 minutos, momento en el que la mezcla de reacción se trató con {5-[(benzoiloxi)metilo]-3-metilisoxazol-4-ilo}ácido borónico (1,08 g, 4,14 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (10 mg, 12,2 µmol), desgasificado con nitrógeno y calentado a 80°C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (30% de acetato de etilo/hexanos a 100% de acetato de etilo [el acetato de etilo contenía 5% de metanol]) dio el producto deseado (0,589 g, 58%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,1; encontrado: 469,1.

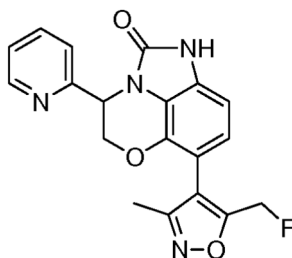
**Paso 6. 7-[5-(Hidroximetilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0481]** Una solución de [3-metilo-4-(2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-7-ilo)isoxazol-5-ilo]benzoato de metilo (15,0 mg, 0,0320 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) se trató con hidróxido de litio 2,0 M en agua (0,10 ml, 0,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de hidrógeno 6 N en agua (a pH ~ 2) y luego se concentró. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) dio el producto deseado (8 mg, 69%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,77 (dd, *J* = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,06 (s, 3H); LCMS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 365,1; encontrado: 365,1.

### Ejemplo 125

**Trifluoroacetato de 7-[5-(Fluorometilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

**[0482]**

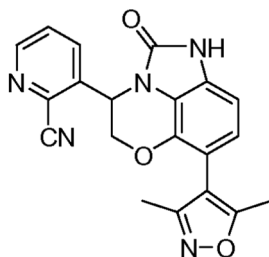


**[0483]** Una solución de 7-[5-(hidroximetilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (15,0 mg, 0,0412 mmol) en cloruro de metileno (0,30 mL) se enfrió a -78°C, se trató con trifluoruro de dimetilaminosulfuro (6,03 mg, 0,0453 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego para dar un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) dio el producto deseado (8 mg, 40%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 2,7, 2,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H); LCMS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 367,1; encontrado: 367,1.

## Ejemplo 126

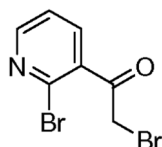
3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo

[0484]



Paso 1. 2-Bromo-1-(2-bromopiridina-3-ilo)etanona

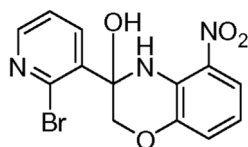
[0485]



[0486] Una solución de 1-(2-bromopiridina-3-ilo)etanona (2,10 g, 10,5 mmol) en ácido acético (28,0 ml) se trató con bromo (595  $\mu$ l, 11,5 mmol) y se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía instantánea en columna (10% de acetato de etilo/hexanos a 30% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (2,15 g, 73%). LCMS calculada para  $C_7H_6Br_2NO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 277,9, 279,9, 281,9; encontrado: 277,7, 279,7, 281,8.

Paso 2. 3-(2-bromopiridina-3-ilo)-5-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ol

[0487]



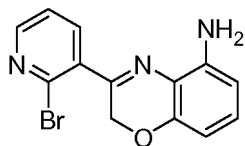
[0488] Una solución de 2-bromo-1-(2-bromopiridina-3-ilo)etanona (2,15 g, 7,71 mmol) en cloruro de metileno (77,1 ml) y agua (19,3 ml) se trató con carbonato de potasio (2,13 g, 15,4 mmol), bromuro de tetra-*N*-butilamonio (500 mg, 1,50 mmol) y 2-amino-3-nitrofenol (1,31 g, 8,48 mmol), y se calentó a 40°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con salmuera. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna instantánea (100% de hexanos a 35% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (2,45 g, 90%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para  $C_{13}H_{11}BrN_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 352,0, 354,0; encontrado: 351,7, 353,8.

Paso 3. 3-(2-Bromopiridina-3-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-5-amina

[0489]



5



10

15

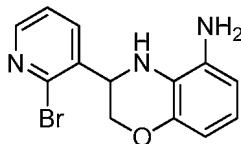
**[0490]** Una suspensión de hierro (1,71 g, 30,7 mmol) (<10 micras) en etanol (33,5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (3,1 ml, 3,1 mmol) y se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió luego a 55-60°C y se trató con cloruro de amonio 5,0 M en agua (5,3 ml, 26,4 mmol) seguido de la adición de 3-(2-bromopiridina-3-ilo)-5-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ol (2,16 g, 6,13 mmol, lavado con 5 ml de etanol). La suspensión resultante se agitó a 60-65°C durante 2 h. La suspensión se diluyó con acetonitrilo hasta aproximadamente 100 ml y se filtró sobre Celite. El sólido se lavó con acetonitrilo adicional y el filtrado se concentró hasta un sólido. Este sólido se disolvió en acetato de etilo que luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (1,85 g, 99%), usado sin purificación adicional. LCMS calculada para  $C_{13}H_{11}BrN_3O(M+H)^+$ : m/z = 304,0, 306,0; encontrado: 304,0, 306,0.

*Paso 4. 3-(2-bromopiridina-3-ilo)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina tris-trifluoroacetato*

20

**[0491]**

25



30

35

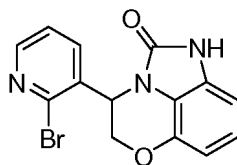
**[0492]** Una suspensión de 3-(2-bromopiridina-3-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (1,85 g, 6,08 mmol) en etanol (20,0 ml) y agua (4,0 ml) se trató con tetrahidrobórato de sodio (460 mg, 12,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual la mezcla se trató con tetrahidrobórato de sodio adicional (200 mg, 5,3 mmol) y se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (1,69 g, 66%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para  $C_{13}H_{13}BrN_3O(M+H)^+$ : m/z = 306,0, 308,0; encontrado: 305,9, 307,9.

40

*Paso 5. 4-(2-bromopiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

**[0493]**

45



50

55

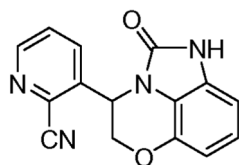
**[0494]** Una solución de 3-(2-bromopiridina-3-ilo)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina tris-trifluoroacetato (1,69 g, 4,01 mmol) en acetato de etilo (17,8 ml) a 50°C se trató con *N,N*-carbonildiimidazol (0,78 g, 4,8 mmol) y se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter. El filtrado se concentró para dar un sólido bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) dio el producto deseado que se combinó con el material precipitado (0,970 g en total, 73% de rendimiento combinado) como una mezcla racémica. LCMS calculada para  $C_{14}H_{11}BrN_3O_2(M+H)^+$ : m/z = 332,0, 334,0; encontrado: 331,8, 333,8.

60

*Paso 6. 3-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo)piridina-2-carbonitrilo*

**[0495]**

65



5

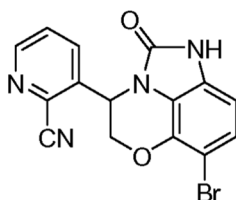
10 **[0496]** Una suspensión de 4-(2-bromopiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (964 mg, 2,90 mmol), cianuro de zinc (1,00 g, 8,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (335 mg, 0,290 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20,4 mL) se desgasificó y calentó en un microondas a 160°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se suspendió en acetato de etilo caliente y se diluyó con hexanos hasta el doble del volumen, lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado (656 mg).

15 El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) para dar el producto deseado que se combinó con El material precipitado (0,709 g en total, 88% de rendimiento combinado) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 279,1; encontrado: 278,9.

20 **Paso 7.** 3-(7-Bromo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo)piridina-2-carbonitrilo

**[0497]**

25



30

35 **[0498]** Una solución de 3-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo)piridina-2-carbonitrilo (709 mg, 2,548 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25,0 mL) se trató con *N*-bromosuccinimida (630 mg, 3,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (0,44 g, 48%) como una mezcla racémica. LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 357,0, 359,0; encontrado: 356,8, 358,8.

40 **Paso 8.** 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo

45 **[0499]** Un tubo sellado que contiene 4-(di-*tert*-butilfosfina)-*N,N*-dimetilaniлина-dicloropaladio (2:1) (11,5 mg, 0,0162 mmol), fluoruro de cesio (574 mg, 3,78 mmol), 3-(7-bromo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo)piridina-2-carbonitrilo (386 mg, 1,01 mmol) y (3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)ácido borónico (533 mg, 3,78 mmol) se colocaron al vacío y se volvieron a llenar con nitrógeno (repetido 3x). El tubo sellado se cargó con 1-butanol (4,92 ml) y agua (1,2 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 15 minutos y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) dio el producto deseado (342 mg, 85%) como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,00 (br s, 1H), 8,81-8,66 (m, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,74 - 5,51 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 374,1; encontrado: 374,1.

55

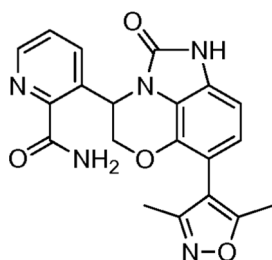
### Ejemplo 127

**3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxamida trifluoroacetato**

60

**[0500]**

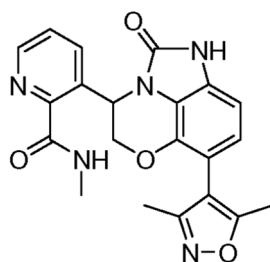
65



**[0501]** Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo (12,0 mg, 0,0321 mmol) en dimetilo sulfóxido (120  $\mu$ l) a 0°C se trató con peróxido de hidrógeno (5,36  $\mu$ l, 0,0524 mmol) (solución al 30%), seguido de carbonato de potasio (1mg, 0,008 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min) dio el producto deseado (10 mg, 62%) como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,06 (s, 1H), 8,73 - 8,49 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,0, 4,6$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,56 - 6,41 (m, 1H), 4,53 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) $^+$ :  $m/z = 392,1$ ; encontrado: 392,1.

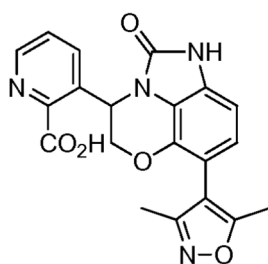
**Ejemplo 128 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida**

**[0502]**



**Paso 1.** 3-[7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ácido carboxílico

**[0503]**



**[0504]** Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina Se calentó-2-carbonitrilo (342 mg, 0,916 mmol) en cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (32,6 mL, 196 mmol) en el microondas a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado (357 mg, 91%) como una mezcla racémica que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$ :  $m/z = 393,1$ ; encontrado: 392,9.

**Paso 2.** 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

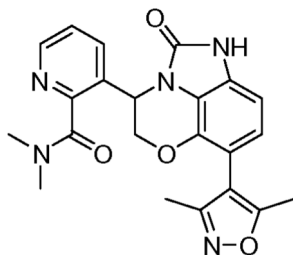
**[0505]** Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ácido carboxílico (10,0 mg, 0,026 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 mL) se trató con cloruro de metilamonio (4,30 mg, 0,064 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (22,2  $\mu$ l, 0,127 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio [Aldrich n°: 226084] (16,9 mg, 0,038 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (5 mg, 48%)

como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,06 - 8,91 (m, 1H), 8,57 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,1, 4,6$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,93 - 6,74 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,65 - 4,37 (m, 2H), 2,62 (d,  $J = 10,1$  Hz, 6H), 2,24 (s, 1,5 H), 2,07 (s, 1,5 H); LCMS calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 406,1$ ; encontrado: 406,1.

### 5 Ejemplo 129

**3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**

10 [0506]

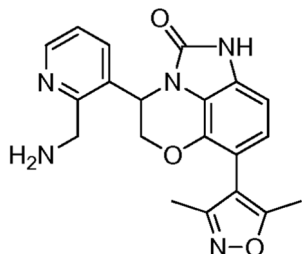


15  
20  
25 [0507] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 128, paso 2, sustituyendo dimetilamina como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,53 (dd,  $J = 4,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,0, 4,7$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,27 (dd,  $J = 3,3, 3,3$  Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 3,04 (s, 1,5H), 2,86 (s, 1,5H), 2,62 (d,  $J = 10,1$  Hz, 6H), 2,27 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H); LCMS calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 420,2$ ; encontrado: 420,1.

### 30 Ejemplo 130

**4-[2-(Aminometilo)piridina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona bis(trifluoroacetato)**

35 [0508]

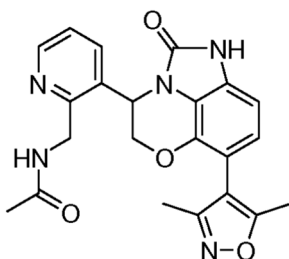


40  
45 [0509] Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo (50,0 mg, 0,134 mmol) en metanol (25,0 mL) y 6,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,250 mL, 1,50 mmol) en una botella Parr se enjuagó con nitrógeno y se trató con catalizador de paladio (28,5 mg, 0,013 mmol) (10% Pd en carbono, tipo Degussa) El recipiente de reacción se cargó a 50 PSI de hidrógeno y se agitó durante 50 5 h. La mezcla de reacción se filtró luego sobre Celite. Los sólidos se lavaron con metanol adicional (150 ml) y el filtrado se concentró para dar el producto bruto. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (39 mg, 48%) como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,08 (s, 1H), 8,60 (dd,  $J = 4,5, 1,8$  Hz, 1H), 8,48 - 8,23 (m, 2H), 7,54 - 7,28 (m, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,80 - 5,54 (m, 1H), 4,85-4,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 378,2$ ; encontrado: 378,1.

### 60 Ejemplo 131

**N-({3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ilo}metilo)acetamida**

65 [0510]

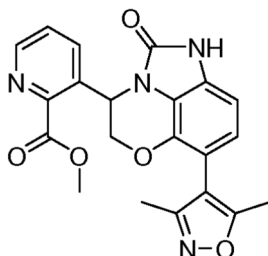


**[0511]** Una solución de 4-[2-(aminometilo)piridina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona bis(trifluoroacetato) (35,0 mg, 0,058 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml) tratado con *N,N*-diisopropiletilamina (50,3  $\mu$ l, 0,289 mmol) y agitado. Una vez que el material de partida se disolvió completamente, la mezcla de reacción se trató con cloruro de acetilo (49,3 ml, 0,069 mmol) (añadido como una solución al 10% en diclorometano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y el disolvente se concentró para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (18 mg, 74%) como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,98 (br s, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 8,44 (dd,  $J = 5,2, 5,2$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 7,9, 4,7$  Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,68 (dd,  $J = 3,1, 3,1$  Hz, 1H), 4,71 (dd,  $J = 15,1, 6,1$  Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,44 (dd,  $J = 11,6, 3,2$  Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) $^+$ :  $m/z = 420,2$ ; encontrado: 420,1.

### 25 Ejemplo 132

**Metilo 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxilato**

**[0512]**

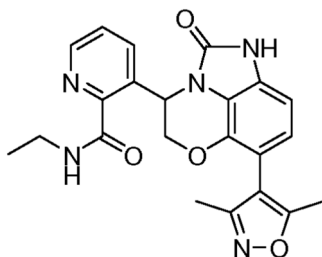


**[0513]** Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ácido carboxílico (294 mg, 0,7493 mmol) en metanol (60,0 ml) se trató con una gota de ácido sulfúrico concentrado y se calentó en un tubo sellado durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se concentró luego hasta un residuo bruto. Este residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la disolución, la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (300 mg, 99%) como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,63 (dd,  $J = 4,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,1, 4,6$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,1, 1,4$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,00 (dd,  $J = 2,9, 2,9$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 2,9$  Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$ :  $m/z = 407,1$ ; encontrado: 407,0.

### 55 Ejemplo 133

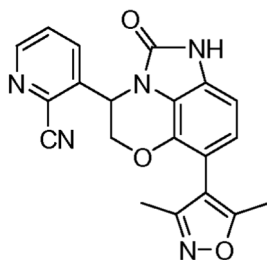
**Enantiómero individual de 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]-*N*-etilpiridina-2-carboxamida**

**[0514]**



Paso 1. Separación de isómeros de 3-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo

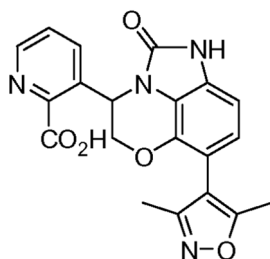
[0515]



[0516] La mezcla racémica de 3-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo se separó por HPLC quiral (columna Phenomenex Lux Cellulose C2, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 60% en hexanos a 18 ml/min, 90 mg por inyección) para dar el pico 1 (TA = 9,2 min) y el pico 2 (RT = 15,9 min). Se determinó que el pico 1 era más activo y se usó para la síntesis de análogos posteriores.

Paso 2. Enantiómero individual de 3-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ácido carboxílico

[0517]



[0518] Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carbonitrilo (2,23 g, 5,97 mmol) (Pico 1 del paso 1) en cloruro de hidrógeno 6,0 M en agua (50 mL, 300 mmol) se calentó en el microondas a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (1,41 g, 60%) como un enantiómero único. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 393,1; encontrado: 393,1.

Paso 3. 3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-etilpiridina-2-carboxamida

[0519] Una solución de 3-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-ácido carboxílico (30,0 mg, 0,0764 mmol) (del paso 2) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) fue tratado con etilamina (10,8 µl, 0,191 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (66,6 µl, 0,382 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se trató posteriormente con benzotriazol-1-iloxitrina (dimetilamino) fosfoniohexafluorofosfato [Aldrich nº: 226084] (50,7 mg, 0,115 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) proporcionó el producto deseado (23 mg, 71%) como un enantiómero único. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),

6,54 - 6,41 (m, 1H), 4,64 -4,45 (m, 2H), 3,43 - 3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); LCMS calculada para  $C_{22}H_{22}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 420,2; encontrado: 420,2.

### Ejemplos 134-136

[0520] Los ejemplos 134-136 enumerados en la Tabla 6 se sintetizaron como enantiómeros individuales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 133.

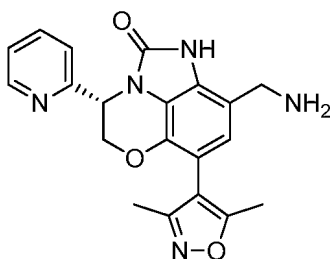
Tabla 6

Ej. N°	Nombre	R
134	<i>N</i> -Ciclopropilo-3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-carboxamida	
135	3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-4-ilo]- <i>n</i> -(2-hidroxiethyl)piridina-2-carboxamida	
136	3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-4-ilo]- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida	

### Ejemplo 137

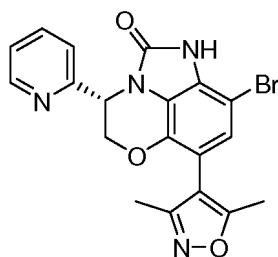
(4*S*)-9-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona bis(trifluoroacetato)

#### [0521]



Paso 1. (4*S*)-9-Bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona

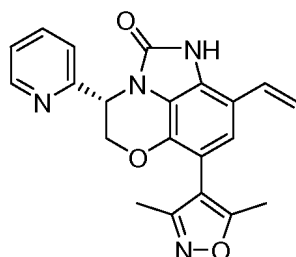
#### [0522]



**[0523]** Una solución de (4S)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (2,50 g, 7,18 mmol) en tetrahidrofurano (47 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (1,40 g, 7,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la mezcla de reacción se trató con *N*-bromosuccinimida adicional (0,70 g, 3,93 mmol) y se agitó a 45°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 50%/hexanos a acetato de etilo al 100%) dio el producto deseado (3,0 g, 98%) como un enantiómero único. LCMS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427,1, 429,1; encontrado: 426,8, 428,8.

Paso 2. (4S)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

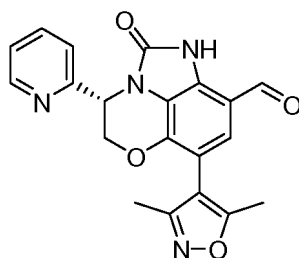
**[0524]**



**[0525]** Una mezcla de (4S)-9-bromo-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (3,00 g, 7,02 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (2,14 ml, 12,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (570 mg, 0,70 mmol) y carbonato de potasio (2,90 g, 21 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se vertió luego sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna instantánea (40% acetato de etilo/hexanos a 90% acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado (1,69 g, 64%) como un enantiómero único. LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 375,1; encontrado: 375,1.

Paso 3. (4S)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbaldehído

**[0526]**

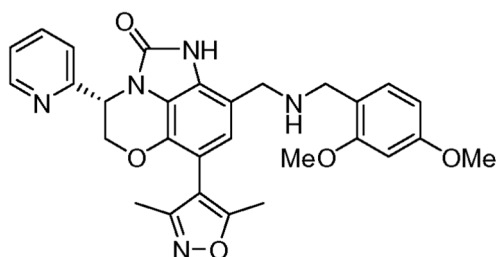


**[0527]** Una mezcla de (4S)-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (1690 mg, 4,51 mmol) en agua (7,8 ml) y tetrahidrofurano (104 ml) se trató con metaperiodato de sodio (2,90 g, 13,5 mmol) y calentado a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo al 50%/hexanos a acetato de etilo al 100%/hexanos) dio el producto deseado (0,797 g, 47%) como un enantiómero único. LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 377,1; encontrado: 376,9.

Paso 4. (4S)-9-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]metilo-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona

**[0528]**





**[0529]** Una solución (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbaldehído (250 mg, 0,664 mmol) en etanol (12,5 mL) se trató con 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina [Aldrich n°: 432725] (150  $\mu$ l, 0,996 mmol) y ácido acético (20,0  $\mu$ l, 0,352 mmol) y se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con cianoborohidruro de sodio (210 mg, 3,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió luego con ácido acético (1ml) y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,40 g, 97%) como un enantiómero único que se usó sin purificación adicional. LCMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 528,2; encontrado: 528,0.

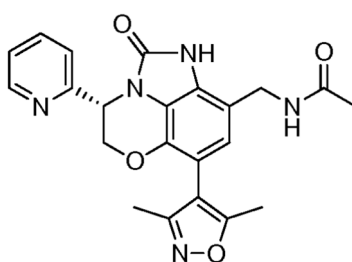
**Paso 5.** (4S)-9-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona bis(trifluoroacetato)

**[0530]** Una solución de (4S)-9-1[(2,4-dimetoxibencil)amino]metilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (70,0 mg, 0,133 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y agua (30 ml) se calentó en el microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (66 mg, 82%) como un enantiómero único. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,28 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,80 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 378,2; encontrado: 378,0.

### Ejemplo 138

**N-(((4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo)metilo)acetamida trifluoroacetato**

**[0531]**



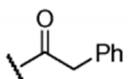
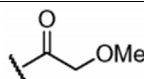

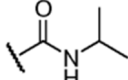
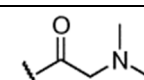
**[0532]** Una solución de (4S)-9-(aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona bis(trifluoroacetato) (10,0 mg, 0,0265 mmol) en cloruro de metileno (1,00 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (13,8  $\mu$ l, 0,0795 mmol) seguido de cloruro de acetilo (2,26  $\mu$ l, 0,0318 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo crudo. La purificación mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado (9 mg, 81%) como un enantiómero único. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,89 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,79 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,53 (dd, *J* = 2,4, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87 (s, 3H); LCMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 420,2; encontrado: 420,0.

### Ejemplos 139-143

**[0533]** Los Ejemplos 139 a 142 de la Tabla 7 se sintetizaron como enantiómeros individuales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 138.

[0534] El Ejemplo 143 de la Tabla 7 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 128, Paso 2.

Tabla 7

Ej. N°	Nombre	R
139	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}-2-fenilacetamida	
140	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}-2-metoxiacetamida	
141	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}metanosulfonamida	
142	<i>N</i> -{[(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}- <i>N'</i> -isopropilurea	
143	2-(Dimetilamino)- <i>N</i> -{[(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}acetamida	

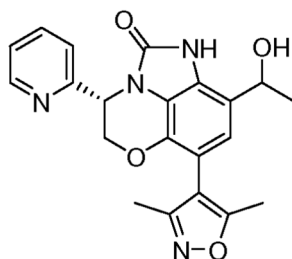
## Ejemplo 144A

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxi-etil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (diastereoisómero 1)

## Ejemplo 144B

(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxi-etil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (diastereoisómero 2)

## [0535]



[0536] Una solución de (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-carbaldehído (1,30 g, 3,45 mmol) (enantiómero simple del Ejemplo 137, paso 3) en tetrahydrofurano (30,0 ml) se trató con yoduro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (4,03 ml, 12,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 ml/min) dio el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral (columna Chiracel AD-H, 20 x 250 mm,

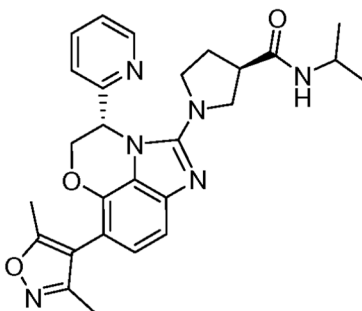
tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 50% en hexanos a 12 ml/min, 45 mg por inyección) para dar el pico 1 (diastereoisómero 1, TA = 10,2 min) y pico 2 (Diastereoisómero 2, TA = 12,6 min).

Diastereoisómero 1, Pico 1:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,03 (br s, 1H), 8,51 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,78 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 7,3, 5,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,95 (q,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,76 (dd,  $J = 11,4, 1,5$  Hz, 1H), 4,42 (dd,  $J = 11,4, 3,0$  Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,37 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 393,2$ ; encontrado: 393,0. Diastereoisómero 2, Pico 2:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,97 (br s, 1H), 8,52 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,78 (ddd,  $J = 7,7, 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 7,4, 4,9$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,92 (q,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,75 (dd,  $J = 11,4, 1,7$  Hz, 1H), 4,39 (dd,  $J = 11,4, 3,0$  Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H); LCMS calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 393,2$ ; encontrado: 393,1.

#### Ejemplo 145

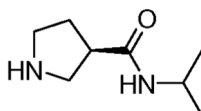
**(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-isopropilpirrolidina-3-carboxamida**

[0537]



Paso 1. (3R)-N-Isopropilpirrolidina-3-carboxamida

[0538]



[0539] A (3R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-ácido carboxílico (150 mg, 0,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (94 mg, 0,70 mmol) fueron agregados. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N'*-etilcarbodiimida (150 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó luego durante 20 min. Se añadió 2-propanamina (59  $\mu\text{l}$ , 0,69 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó luego con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron por LCMS preparativa usando tampón de pH 2 para dar el intermedio deseado protegido con boc. Las fracciones del producto se concentraron y se trataron con cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 ml) durante 30 minutos, momento en el que la mezcla se concentró y se disolvió en DCM/MeOH y se trató con resina de trisamina (Silicycle) durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y los disolventes se evaporaron para dar el compuesto deseado (63 mg, 58%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 157,1$ ; encontrado: 157,2.

Paso 2. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo(1,5,4-de)[1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-isopropilpirrolidina-3-carboxamida

[0540] Se añadió trietilamina (110  $\mu\text{l}$ , 0,79 mmol) y (3R)-N-isopropilpirrolidina-3-carboxamida (120 mg, 0,74 mmol) fueron añadidas a una solución de (4S)-2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (66,0 mg, 0,18 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (1,5 mL), y la mezcla resultante se calentó en un microondas a 120°C durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó dos veces por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título, (8,9 mg, 10%) LCMS calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 487,2$ ; encontrado: 487,3  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,54 (dd,  $J = 4,8, 0,8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,72 (td,  $J = 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 6,8, 4,9$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,60 (d,

$J = 7,9$  Hz, 1H), 6,09 (t, 1H), 4,82 (dd,  $J = 11,4, 1,3$  Hz, 1H), 4,53 (dd,  $J = 11,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 3H), 3,43 (dd,  $J = 9,6, 7,6$  Hz, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,90 (p,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,01 (dd,  $J = 10,1, 6,6$  Hz, 6H).

5 **Ejemplo 146A**

1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpirrolidina-3-ol (diastereoisómero 1)

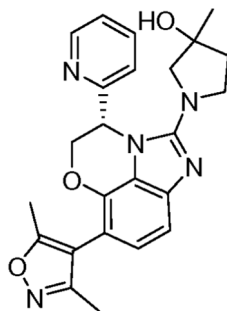
10 **Ejemplo 146B**

1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpirrolidina-3-ol (diastereoisómero 2)

15 **Ejemplo 146C**

1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpirrolidina-3-ol (mezcla de diastereoisómeros)

20 **[0541]**



25 **[0542]** Trietilamina (0,76 ml, 5,5 mmol) y clorhidrato de 3-metilpirrolidina-3-ol (563 mg, 4,09 mmol) se añadieron a (4S)-2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (100 mg, 0,27 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (3 ml) y la mezcla resultante se calentó en un microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla se diluyó luego con metanol y se purificó mediante LCMS preparativa a tampón de pH 2 seguido de LCMS preparativa a tampón de pH 10 para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (47,1 mg, 40%). LCMS calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 432,2$ ; encontrado: 432,2. Los isómeros se separaron mediante cromatografía en columna quiral preparativa: Columna: phenomenex Lux Cellulose C-2 5  $\mu$ m, 21, 2x250 mm, Fase móvil: 20% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 mL/min, tiempo de ejecución: 30 min, tiempo pico: 23,0 y 25,7 min.

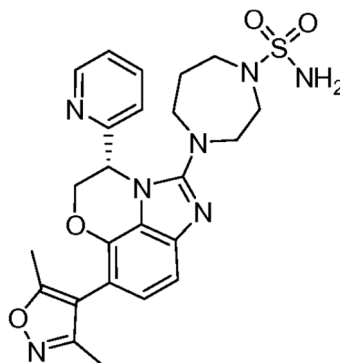
35 **[0543]** Ejemplo 146A, Pico 1, 12,6 mg, 11%, LCMS calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 432,2$ ; encontrado: 432,2.

40 **[0544]** Ejemplo 146B, Pico 2, 12,6 mg, 11%, LCMS calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 432,2$ ; encontrado: 432,2.

45 **Ejemplo 147**

50 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepane-1-sulfonamida

55 **[0545]**

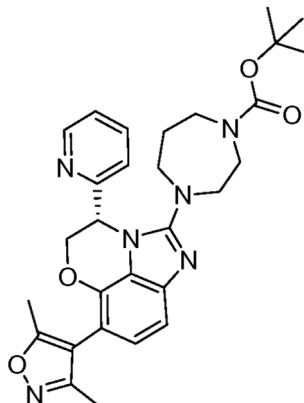


60

65

Paso 1. *terc*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-carboxilato

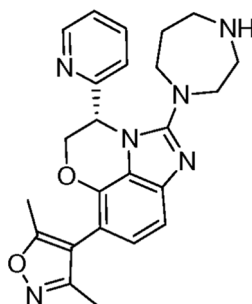
[0546]



[0547] El compuesto del título fue preparado por métodos análogos al Ejemplo 146, sustituyendo con *terc*-butilo 1,4-diazepano-1-carboxilato. La mezcla se concentró y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (63 mg, 36%). LCMS calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 531,3; encontrado: 531,3.

Paso 2. (4*S*)-2-(1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina

[0548]



[0549] *terc*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-carboxilato (53 mg, 0,10 mmol) con una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 ml) durante 10 minutos. La mezcla se concentró y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (28,5 mg, 66%). LCMS calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 431,2; encontrado: 431,3.

Paso 3. 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-sulfonamida

[0550] (4*S*)-2-(1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina (5,8 mg, 0,013 mmol) y sulfamida (7,8 mg, 0,081 mmol) se disolvieron en piridina (0,71 ml) y la solución se calentó a 120°C durante 3 minutos en un microondas. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (5,1 mg, 74%). LCMS calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 510,2; encontrado: 509,7.

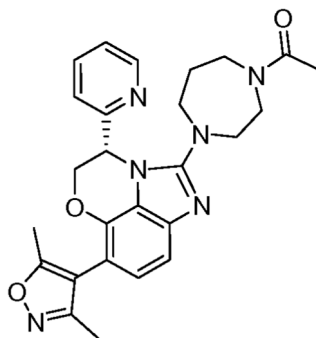
#### Ejemplo 148

(4*S*)-2-(4-acetilo-1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina

[0551]

5

10



15 **[0552]** A una solución de (4S)-2-(1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (5,0 mg, 0,012 mmol) en cloruro de metileno (0,44 ml), se añadió trietilamina (8,1 ml, 0,058 mmol) seguido de cloruro de acetilo (1,6 ml, 0,023 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se diluyó luego con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (3,5 mg, 64%). LCMS calc. para  $C_{26}H_{29}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 473,2$ ; encontrado: 473,3.

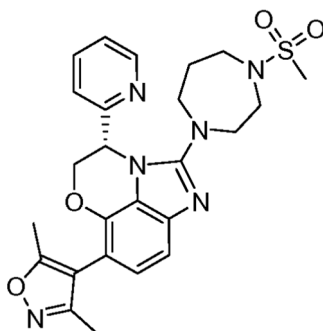
20 **Ejemplo 149**

(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepano-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina

25 **[0553]**

30

35



40 **[0554]** Trietilamina (8,1  $\mu$ l, 0,058 mmol) se añadió a una solución de (4S)-2-(1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (5,0 mg, 0,012 mmol) en cloruro de metileno (0,44 ml), y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,8  $\mu$ l, 0,023 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (3,8 mg, 64%). LCMS calc. para  $C_{25}H_{29}N_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 509,2$ ; encontrado: 509,2.

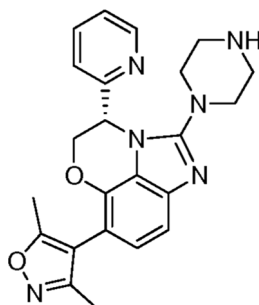
45 **Ejemplo 150**

50 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperazina-1-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]trihidrocloruro de benzoxazina

55 **[0555]**

60

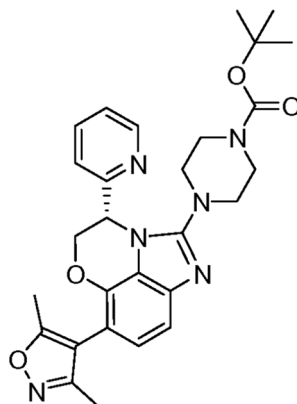
65



Paso 1. *terc*-Butilo 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-

ilo]piperazina-1-carboxilato

[0556]



[0557] El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 146, sustituyendo *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato. La mezcla se concentró y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el producto. LCMS calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 517,3; encontrado: 517,4.

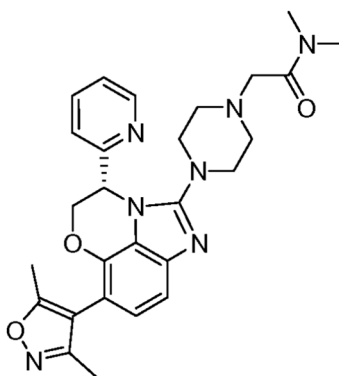
Paso 2. (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperazina-1-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina trihidrocloruro

[0558] *tert*-Butilo 4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato (45 mg, 0,087 mmol) se agitó en 4 N HCl en dioxanos (3 ml) y metanol (2 ml) durante 30 minutos, momento en el que el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (45 mg, 92%). LCMS calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 417,2; encontrado: 417,3.

### Ejemplo 151

2-{4-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}-*N,N*-dimetilacetamida

[0559]



[0560] A una solución de (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperazina-1-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina trihidrocloruro (10 mg, 0,03 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml), se añadió carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol), seguido de 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (2,7  $\mu$ l, 0,026 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se calentó luego a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (3,7 mg, 30%). LCMS calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 502,2; encontrado: 502,3.

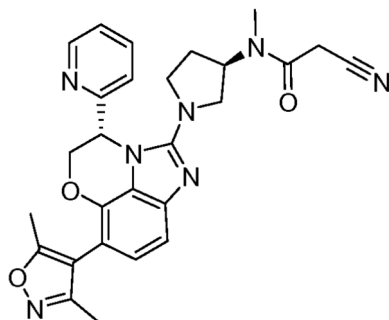
### Ejemplo 152

2-Ciano-*N*-{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-*N*-metilacetamida

[0561]

5

10



15

20

**[0562]** Trietilamina (8,2  $\mu$ l, 0,059 mmol) y etanol (1,0 ml) se añadieron a una solución de (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]-*n*-metilpirrolidina-3-amina (8,5 mg, 0,020 mmol) en cloruro de metileno (0,50 ml), seguido de la adición de 3-[(2,5-dioxopirrolidina-1-ilo)oxi]-3-oxopropanonitrilo (7,2 mg, 0,039 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó luego con y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (1,4 mg, 14%). LCMS calc. para  $C_{27}H_{28}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 498,2; encontrado: 498,3.

### Ejemplo 153

25

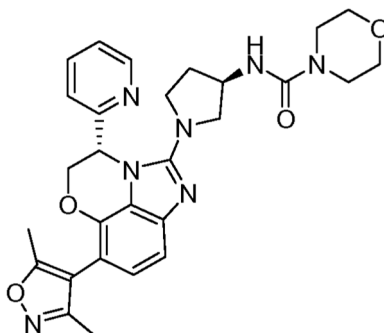
*N*-{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}morfolina-4-carboxamida

### [0563]

30

35

40



45

**[0564]** A una solución de (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina trihidrocloruro (35 mg, 0,068 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL), se añadió trietilamina (18  $\mu$ l, 0,13 mmol) seguido de cloruro de morfolina-4-carbamoilo (10  $\mu$ l, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título (4,1 mg, 30%). LCMS calc. para  $C_{28}H_{32}N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 530,2; encontrado: 530,3.

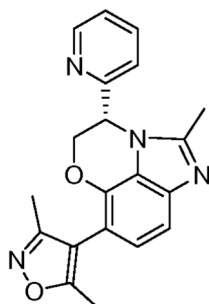
50

**Ejemplo 154** 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina

### [0565]

55

60



65

**[0566]** Una mezcla de 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina (45 mg, 0,12 mmol), cloruro de metilzinc 2,0 M en THF (310  $\mu$ l) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

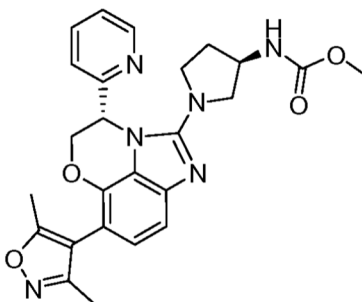


(7 mg, 0,006 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno se calentó en un microondas a 150°C durante 5 min. La purificación por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 dio el compuesto del título (21 mg, 49%). LCMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 347,1; encontrado: 347,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,69 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 2,8 Hz, 2H), 4,29 - 4,09 (m, 1H), 4,00 - 3,71 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 3H), 3,40 (dd, *J* = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 1H).

### Ejemplo 155

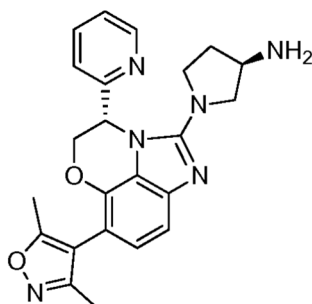
10 **Metilo** **{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato**

[0567]



25 **Paso 1.** (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina trihidrocloruro

[0568]



45 **[0569]** (4*S*)-2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina (300 mg, 0,8 mmol) *de* *terc*-butilo (3*R*)-pirrolidina-3-ilcarbamato de (4,57 g, 24,5 mmol) y trietilamina (570 μl, 4,1 mmol) se agitaron en *N*-metilpirrolidinona (10 ml) y se calentaron a 150°C en un microondas durante 5 minutos. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) dio el intermedio deseado protegido con boc. El tratamiento con 4 N HCl en dioxanos/metanol y la posterior evaporación de los solventes dieron el compuesto del título (36 mg, 100%). LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 417,2; encontrado: 417,3.

50 **Paso 2.** metilo **{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato**

55 **[0570]** Trihidrocloruro *de* (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina (35 mg, 0,068 mmol) se agitó en metileno cloruro (1,0 ml) con trietilamina (47 μl, 0,34 mmol), seguido de la adición de clorofornato de metilo (10 μl, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. La purificación por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 dio el compuesto del título (24 mg, 75%). LCMS calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 475,2; encontrado: 475,3. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,69 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 2,8 Hz, 2H), 4,29 - 4,09 (m, 1H), 4,00 - 3,71 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 3H), 3,40 (dd, *J* = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 1H).

### Ejemplo 155

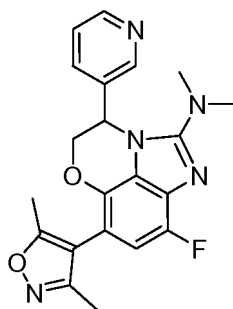
65 **7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-*N,N*-dimetilo-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina**

[0571]

5

10

15

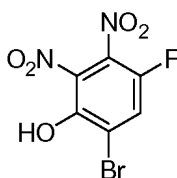


Paso 1. 6-Bromo-4-fluoro-2,3-dinitrofenol

[0572]

20

25



[0573] A una solución de 2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenol (4,0 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (29,5 mL), se agregó ácido nítrico 2,0 M en DCM (25 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua fría y se extrajo con cloruro de metileno para dar el producto.

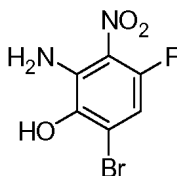
30

Paso 2. 2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrofenol

[0574]

35

40



[0575] 6-Bromo-4-fluoro-2,3-dinitrofenol (4,4 g, 16 mmol) se agitó en metanol (88 ml) y cloruro de hidrógeno 12,0 M en agua (40 ml), seguido de la adición de dihidrato de cloruro estannoso (11 g, 47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo acetato de etilo en hexanos dio el producto de amina.

45

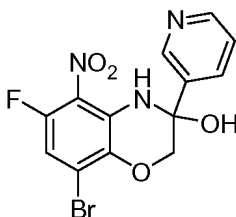
Paso 3. 8-Bromo-6-fluoro-5-nitro-3-piridina-3-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ol

50

[0576]

55

60



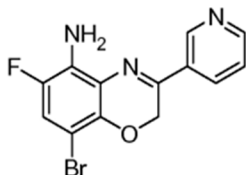
[0577] 2-Amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrofenol (500 mg, 2,0 mmol) y carbonato de potasio (780 mg, 5,7 mmol) se agitaron en acetona (8 ml) durante 15 minutos seguido de la adición de bromhidrato de 2-bromo-1-piridina-3-iletanona (530 mg, 1,9 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se vertió sobre agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice eluyendo

65

acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto bicíclico. LCMS calc. para  $C_{13}H_{10}BrFN_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 370,0; encontrado: 370,0.

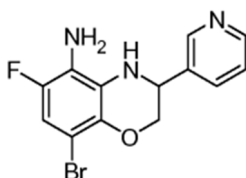
*Paso 4. 8-Bromo-6-fluoro-3-piridina-3-ilo-2H-1,4-benzoxazina-5-amina*

[0578]



[0579] Se añadió hierro (91 mg, 1,6 mmol) a una mezcla de 8-bromo-6-fluoro-5-nitro-3-piridina-3-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-3-ol (121,0 mg, 0,3269 mmol) en ácido acético (3 mL), y se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto. LCMS calc. para  $C_{13}H_{10}BrFN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 322,0; encontrado: 322,0. *Paso 5. 8-Bromo-6-fluoro-3-piridina-3-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina*

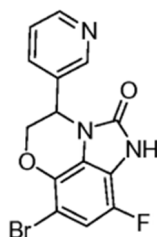
[0580]



[0581] Tetrahidroborato de sodio (44 mg, 1,2 mmol) se añadió a una solución de 8-bromo-6-fluoro-3-piridina-3-ilo-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (190 mg, 0,58 mmol) en etanol (4ml) y agua (1ml) y se calentó a 90°C durante 15 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los disolventes orgánicos se evaporaron para proporcionar el producto. LCMS calc. para  $C_{13}H_{12}BrFN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 324,0; encontrado: 324,0.

*Paso 6. 7-Bromo-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

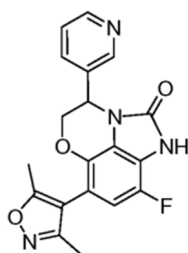
[0582]



[0583] Se añadió trietilamina (140  $\mu$ l, 1,0 mmol) a una solución de 8-bromo-6-fluoro-3-piridina-3-ilo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-5-amina (160 mg, 0,50 mmol) en THF (6,0 ml), seguido de la adición de trifosgeno (60 mg, 0,2 mmol), y la mezcla fue posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron. La purificación en gel de sílice eluyendo acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título. LCMS calc. para  $C_{14}H_{10}BrFN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z$  = 350,0; encontrado: 350,0.

*Paso 7. 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona*

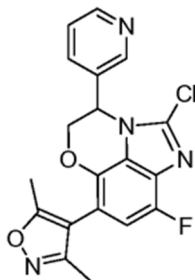
[0584]



**[0585]** 7-Bromo-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,14 mmol), potasio (3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)(trifluoro)borato(1-) (43 mg, 0,21 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,01 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (1,1 mL) y agua (0,28 mL) bajo un flujo de gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla se calentó luego a 90°C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se recogieron y se evaporaron para dar el compuesto deseado. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 367,1; encontrado: 367,1.

*Paso 8. 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina*

**[0586]**



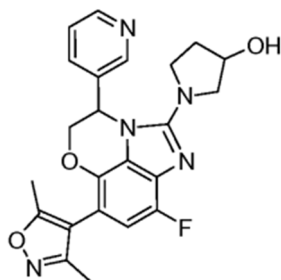
**[0587]** Se añadió cloruro de fosforilo (1,5 ml, 16 mmol) a un vial cargado con 7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (32 mg, 0,087 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 385,1; encontrado: 385,1.

*Paso 9. 7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-N,N-dimetilo-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina*

**[0588]** Se añadieron trietilamina (16 µl, 0,12 mmol) y dimetilamina (0,2 ml, 4 mmol) a 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (15 mg, 0,040 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,41 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, 19%). LCMS calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 394,2; encontrado: 394,1.

**Ejemplo 157 1-[7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol**

**[0589]**

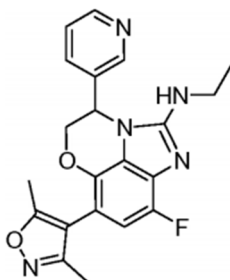


**[0590]** Se añadieron trietilamina (16 µl, 0,12 mmol) y 3-pirrolidinol (0,2 ml, 3 mmol) a 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (15 mg, 0,040 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,41 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 14%). LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 436,2; encontrado: 436,1.

**Ejemplo 158**

**7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-*N*-etilo-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina**

**[0591]**



**[0592]** Se agregaron trietilamina (16 ml, 0,12 mmol) y etilamina (0,2 ml, 3 mmol) a 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina (15 mg, 0,040 mmol) en *N*-metilpirrolidina (0,41 ml) y el La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, 19%). LCMS calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 394,2; encontrado: 394,1.

#### Ejemplo 159A

**(3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol (diastereoisómero 1)**

#### Ejemplo 159B

**(3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol (diastereoisómero 2A)**

#### Ejemplo 159C

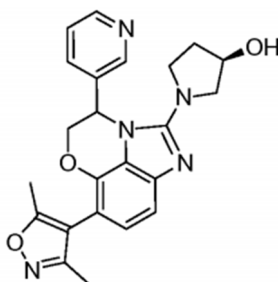
**(3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol (diastereoisómero 2B)**

#### Ejemplo 159D

**(3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol (diastereoisómero 3)**

**Ejemplo 159E (3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol (Mezcla de diastereoisómeros)**

#### [0593]



**[0594]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 157, sustituyendo 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina y 3*R*-pirrolidinol La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (13,3 mg, 75%). LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 418,2; encontrado: 418,2. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μm, 21, 2x250 mm, Fase móvil: 45% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 ml/min, Carga: 5,0 mg en 900 μl, tiempo de ejecución: 18 min, tiempo pico: 12,0, 14,0 y 16,0 min.

**[0595]** Ejemplo 159A, Pico 1, LCMS calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 418,2; encontrado: 418,2.

**[0596]** El pico 2 se aisló como una mezcla de 2 diastereómeros y se separó adicionalmente mediante cromatografía en columna quiral preparativa: Columna: fenomenex Lux Cellulose C-4 5 μm, 21, 2x250 mm, Fase móvil: 30% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 mL/min, Carga: 1,5 mg en 900 μl, tiempo de ejecución: 23 min,

tiempo pico: 18,5 y 20,0 min.

**[0597]** Ejemplo 159B, Pico 2A, LCMS calc. para  $C_{23}H_{24}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 418,2$ ; encontrado: 418,2.

5 **[0598]** Ejemplo 159C, Pico 2B, LCMS calc. para  $C_{23}H_{24}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 418,2$ ; encontrado: 418,2.

**[0599]** Ejemplo 159D, Pico 3, LCMS calc. para  $C_{23}H_{24}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 418,2$ ; encontrado: 418,2.

#### Ejemplos 160A

10 **1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol**

#### Ejemplos 160B

15 **1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol**

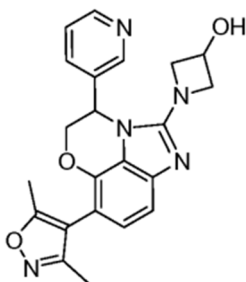
#### Ejemplos 160C

20 **1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol**

#### Ejemplos 160D

25 **1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol**

#### [0600]



40 **[0601]** El compuesto del título se preparó por métodos análogos al Ejemplo 157, sustituyendo 2-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina, clorhidrato de azetidina-3-ol y extendiendo el tiempo de reacción a 60 min. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa usando tampón de pH 10 para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (16 mg, 23%). LCMS calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 404,2$ ; encontrado: 404,2. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: phenomenex Lux Cellulose C-2 5  $\mu$ m, 21, 2x250 mm, Fase móvil: 45% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 ml/min, Carga: 2,0 mg en 900  $\mu$ l, tiempo de ejecución: 24 min, tiempo pico: 12,0, 14,0, 16,0 y 21,0 min.

45 Ejemplo 160A, Pico 1, LCMS calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 404,2$ ; encontrado: 404,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$ 8,47 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (dt,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 11,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,36 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,5, 4,2$  Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 14,3, 4,2$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

50 Ejemplo 160B, Pico 2, LCMS calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 404,2$ ; encontrado: 404,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$ 8,47 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (dt,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 11,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,36 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,5, 4,2$  Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 14,3, 4,2$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

55 Ejemplo 160C, Pico 3, LCMS calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 404,2$ ; encontrado: 404,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$ 8,47 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (dt,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 11,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,36 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,5, 4,2$  Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 14,3, 4,2$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

60 Ejemplo 160D, Pico 4, LCMS calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 404,2$ ; encontrado: 404,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$ 8,47 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (dt,  $J = 7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 11,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,36 (dd,  $J = 11,6, 2,9$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 3,91 (dd,  $J = 11,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 11,5, 4,2$  Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 14,3, 4,2$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

65

**Ejemplos 161-251**

**[0602]** Los compuestos de los Ejemplos 161 a 251 se exponen en la Tabla 8 a continuación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 8



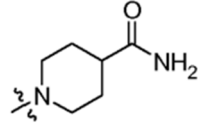
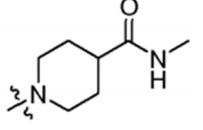
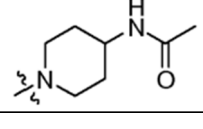
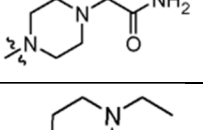
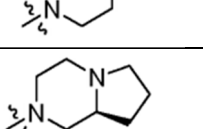
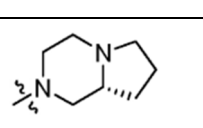
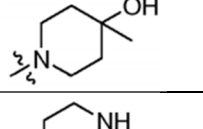
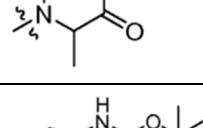
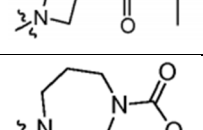
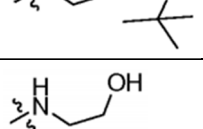
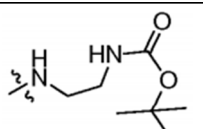
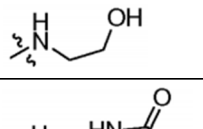
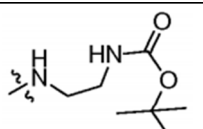
Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*
161	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
162	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
163	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-metilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
164	(4S)-2-azetidina-1-ilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
165	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol		25
166	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1-metilpiperazin-2-ona		25
167	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato de etilo		25
168A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol		25
168B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol		25
169	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ol		25
170A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol		25
170B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol		25
171	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N, N dimetilpiperidin-4-amina		25
172	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-2-ona		25



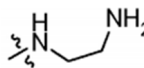
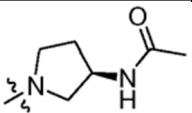
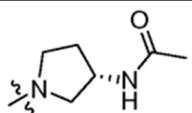
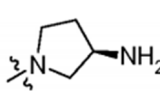
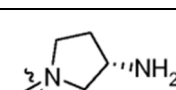
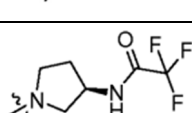
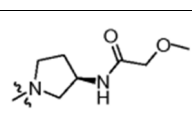
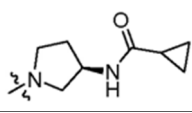
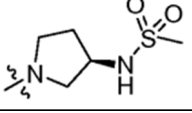
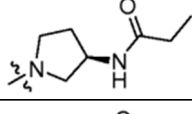
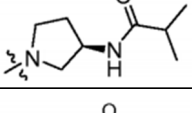
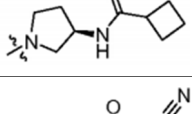
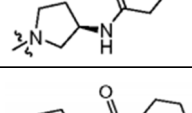
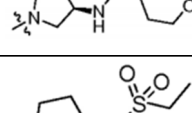
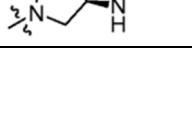
(Continuación)

Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*
5 173	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
10 174	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-isopropilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
15 175	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carbonitrilo		25
20 176	{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanol		25
25 177	2-[4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo]etanol		25
30 178	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-fenilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
35 179	(4S)-2-(4-bencilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
40 180A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina		25
40 180B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina		25
45 181A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N metilpirrolidina-3-amina		25
45 181B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N metilpirrolidina-3-amina		25
50 182A	{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo		25
50 182B	{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo		25
55 183	(4S)-2-[4-(ciclopropilmetilo)piperazina-1-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
60 184	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-metoxietil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
65 185	2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo](metilo)amino]etanol		25

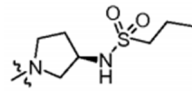
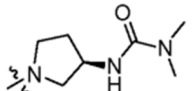
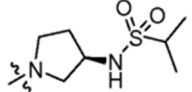
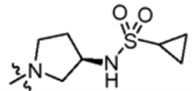
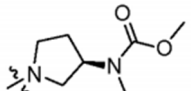
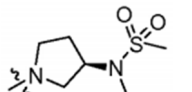
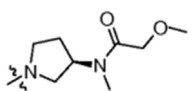
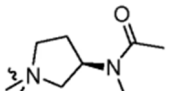
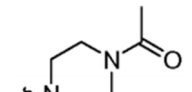
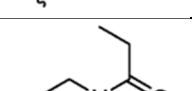
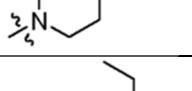
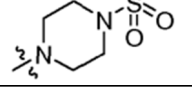
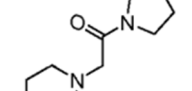
(Continuación)

Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*	
5	186	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina		25
	187	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina		25
10	188	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carboxamida		25
15	189	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpiperidina-4-carboxamida		25
20	190	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}acetamida		25
25	191	2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}acetamida		25
30	192	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-etilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
35	193A	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
40	193B	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		25
45	194	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-4-metilpiperidina-4-ol		25
50	195	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpiperazina-2-ona		25
55	196	{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo		25
60	197	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo		25
65	198	2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino}etanol		25
	199	(2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino)etilo}carbamato de terc-butilo		25

(Continuación)

Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*	
5	200	N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diamina		150
10	201A	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida		25
15	201B	N-[(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida		25
20	202A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina de trihidrocloruro		150
25	202B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina de trihidrocloruro		150
30	203	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2,2,2-trifluoroacetamida		148
35	205	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2-metoxiacetamida		148
40	206	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]ciclopropanocarboxamida		148
45	207	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]metanosulfonamida		149
50	208	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]propanamida		148
55	209	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-2-metilpropanamida		148
60	210	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]ciclobutanocarboxamida		148
65	211	2-ciano-N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]acetamida		152
	213	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida		148
	214	N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]jetanosulfonamida		149

(Continuación)

Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*
5 215	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}propano-1-sulfonamida		149
10 216	N'-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N,N-dimetilurea		153
15 217	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}propano-2-sulfonamida		149
20 218	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}ciclopropanosulfonamida		149
25 219	{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}metilcarbamato de metilo		155
30 220	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N metilmetanosulfonamida		149
35 221	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-2-metoxi-N-metilacetamida		148
40 222	N - {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N metilacetamida		148
45 224	(4S)-2-(4-acetilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		148
50 225	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		148
55 226	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		149
60 228	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidina-1-iletilo)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		151
65 229	4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-sulfonamida		147

(Continuación)

Ej. Nº	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*
5 230	1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-amina, trihidrocloruro		150
10 231	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}acetamida		148
15 232	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}propanamida		148
20 233	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}-2-metilpropanamida		148
25 234	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}-2-metoxiacetamida		148
25 235	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}ciclopropanocarboxamida		148
30 236	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}ciclobutanocarboxamida		148
35 237	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}metanosulfonamida		149
40 238	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}etanosulfonamida		149
45 239	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}propano-2-sulfonamida		149
50 240	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanosulfonamida		149
55 241	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2-metoxiacetamida		149
60 242	N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2,2,2-trifluoroacetamida		148

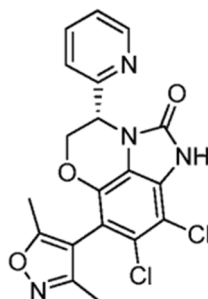
(Continuación)

Ej. N°	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento*
5 243	N- {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[15,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida		148
10 244	N- {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[15,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida		148
15 246	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionil-1,4-diazepano-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		148
20 248	(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)-14-diazepano-1il]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina		149
25 249	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-carboxamida		145
30 250	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[15,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-etilpirrolidina-3-carboxamida		145
35 251	(3R)-N-ciclopropilo-1[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-carboxamida		145
* El número en esta columna indica el número de Ejemplo del procedimiento utilizado para preparar el compuesto.			

## Ejemplo 252

(4S)-8,9-dicloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][14]benzoxazina-2(1H)-ona bistrifluoroacetato

[0603]



[0604] Una mezcla de (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo [15,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona (35 mg, 0,10 mmol) *N*-clorosuccinimida (15 mg, 0,11 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó, se concentró, se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 40% en hexano. La purificación por LCMS preparativa usando tampón de pH 2 dio el compuesto del título como una sal de bistrifluoroacetato. LCMS calc. para C<sub>49</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 417,0; encontrado: 417,2.

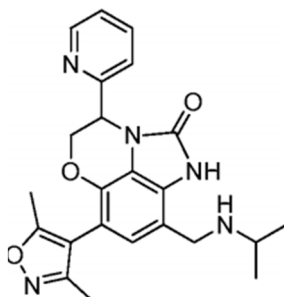
## Ejemplo 253

**7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(isopropilamino)metilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

5 [0605]

10

15



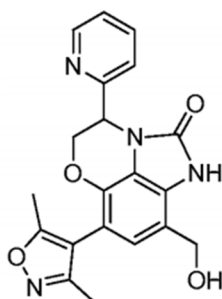
20 [0606] 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbaldehído (15 mg, 0,04 mmol) del Ejemplo 137, Etapa 3 se agitó en metanol (1,0 ml) con 2-propanamina (10 ml, 0,12 mmol), seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (7,5 mg, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, luego se diluyó con metanol. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) proporcionó el compuesto del título. LCMS calc. para  $C_{23}H_{26}N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 420,2$ ; encontrado: 420,1.

25 **Ejemplo 254****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona**

30 [0607]

35

40



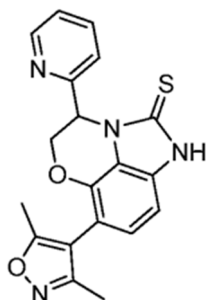
45 [0608] 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbaldehído (15 mg, 0,040 mmol) del Ejemplo 137, el Paso 3 se agitó en etanol (0,58 mL), seguido de la adición de tetrahidrobórato de sodio (2,3 mg, 0,060 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) proporcionó el compuesto del título. LCMS calc. para  $C_{20}H_{19}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z = 379,1$ ; encontrado: 379,2.

50 **Ejemplo 255****7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-tiona**

55 [0609]

60

65

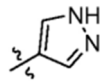
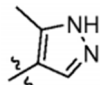
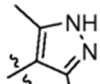
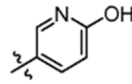
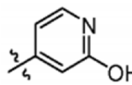
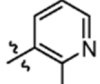
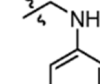
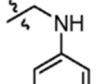
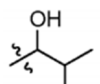


**[0610]** 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 13 se agitó en 1,4-dioxano (2 ml) y 2,4-bis(4-metoxifenilo)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano [Aldrich n°: 227439] (58 mg, 0,14 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h y se concentró. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) proporcionó el compuesto del título. LCMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: *m/z* = 365,1; encontrado: 365,1.

### Ejemplos 256-269B

**[0611]** Los procedimientos experimentales usados para preparar los compuestos de los Ejemplos 256 a 269B se resumen en la Tabla 9 a continuación.

**Tabla 9**

Ej. N°	Nombre	R <sup>7</sup>	Procedimiento*
256	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
257	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3-metilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
258	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3,5-dimetilo-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
259	(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(6-hidroxi-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
260	(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
261	(4 <i>S</i> )-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		43
262	9-(anilometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ono		253
263	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(4-metoxibencil)amino]metilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		253
264	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxi-2-metilpropilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4- <i>de</i> ][1,4]benzoxazina-2(1 <i>H</i> )-ona		144



Ej. Nº	Nombre	R <sup>7</sup>	Procedimiento*
5 265A	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	F	155
265B	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	F	155
10 266A	9-cloro-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Cl	36
266B	9-cloro-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Cl	36
15 267A	9-bromo-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Br	36
20 267B	9-bromo-7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Br	36
25 268	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-9-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-uno	Yo	37
269A	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo	CN	42
30 269B	7-(3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo	CN	42
* El número en esta columna indica el número de Ejemplo del procedimiento utilizado para preparar el compuesto.			

### Datos analíticos

[0612] Datos <sup>1</sup>H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos espectrales de masa LCMS (MS) para los compuestos de los Ejemplos 47A-51, 75-87, 104-108, 110-119, 134-136 y 139-143 se proporcionan a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
47A	419,1	
47B	419,1	
48A	435,1	
48B	435,1	
49	366,1	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,95 (s, 1H), 7,22 hasta 7,5 (m, 4H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).
50	465,1	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
51	449,1	
75	363,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
76	406,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
77	392,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,7-1,58 (m 4H), 1,37 (s, 1H).

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
5		
78	367,0	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ10,91 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
10		
79	433,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ10,61 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (sa, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,44 - 3,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,39 (m, 4H), 1,32 - 1,17 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
15		
80	440,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,01 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,71 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
20		
81	429,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,45 (s, 1H), 8,86 - 8,78 (m, 1H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
	497,2	
25		
83	530,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,57 - 8,45 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
30		
84	427,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ10,61 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (sa, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,44 - 3,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,39 (m, 4H), 1,32 - 1,17 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
35		
85	429,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,17 (s, 3H), 8,58 - 8,46 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
40		
86	447,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,62 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,86 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
45		
87	430,1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ11,19 (s, 1H), 8,85 (sa, 1H), 8,53 - 8,44 (m, 1H), 7,79 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,77 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,37 - 3,25 (m, 2H), 2,78 - 2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
	414,2	
50		
105	400,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,56 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,6, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,19 - 6,07 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 11,6, 1,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
55		
106A	402,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 2H), 3,51-3,37 (m, 1H), 3,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,01-2,77 (m, 3H), 2,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).
60		
106B	402,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,71-4,58 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 2H).

65

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
5 107	414,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,59 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 6,9, 5,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,87 - 4,82 (m, 1H), 4,78 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 3H), 4,60 - 4,23 (m, 2H), 2,29 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 3H).
108	416,2	
110	456,2	
111	484,2	
112	494,2	
15 113A	444,2	
113B	444,2	
114A	470,2	
114B	470,2	
20 115	480,2	
116	456,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,58 (d, J = 4,2 Hz, 0H), 7,74 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 2,96 - 2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 1H).
25 117	458,2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,93 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,28 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,66 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H).
30 118	484,2	
119	494,2	
35 134	432,2	(400 MHz, DMSO- d 6) δ8,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,5, 2,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,43 (m, 2H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,70 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 4H).
40 135	436,2	(400 MHz, DMSO- d 6) δ8,93 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,49 (m, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
45 136	474,1	(400 MHz, DMSO- d 6) δ11,10 (s, 1H), 9,58 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 - 6,29 (m, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 4,21-4,03 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
50 139	496,0	(500 MHz, DMSO- d 6) δ10,97 (s, 1H), 8,56 - 8,46 (m, 2H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).
55 140	450,0	(500 MHz, DMSO- d 6) δ10,94 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
60 141	456,1	(500 MHz, DMSO- d 6) δ11,04 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,1, 6,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,54 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
65 142	463,2	(500 MHz, DMSO- d 6) δ10,88 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,35 - 6,13 (m, 1H), 6,04 - 5,78 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,87 - 3,52 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

(Continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN	
5	143	463,1	(500 MHz, DMSO- d 6) δ11,08 (s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 8,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,78 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3 H).
	161	418,0	
10	162	402,0	
	163	431,0	
15	164	388,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,73 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (t, 1H), 5,02 (dd, J = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,29 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
20	165	404,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (t, 1H), 4,98 (dd, J = 12,1, 1,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
25	166	445,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,55-8,49 (m, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,21 (dt, J = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
	167	489,2	
30	168A	418,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,49 - 8,44 (m, 1H), 7,87 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,35 (t, 1H), 5,07 (dd, J = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 10,5, 4,5 Hz, 2H), 3,75 (td, J = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (dd, J = 7,5, 3,8 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).
35	168B	418,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,56-8,51 (m, 1H), 7,71 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,71 (tt, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (dtd, J = 13,1, 8,8, 4,6 Hz, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H).
40	169	432,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,62 (td, J = 8,6, 4,5 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 12,9, 9,9, 3,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,31 (ddt, J = 13,0, 9,1, 4,8 Hz, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H).
45	170A	432,2	
	170B	432,2	
	171	459,2	
50	172	431,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
55	173	495,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,58-8,51 (m, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,44 (pt, J = 6,3, 3,1 Hz, 4H), 3,12 - 2,99 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
	174	459,2	
60	175	441,2	
	176	446,2	

65

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
5		
177	461,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,5,4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,45 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 4H), 2,40 - 2,33 (m, 4H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
10		
178	493,2	
179	507,2	
180A	445,2	
15		
180B	445,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,55 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,5,4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 3,35 (d, J = 10,6 Hz, 4H), 2,29 (q, J = 7,4 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H).
20		
181A	431,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,99 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,05 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,69 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).
25		
181B	431,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,94 (d, J = 44,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (t, 1H), 5,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 11,3, 6,5 Hz, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (dq, J = 14,8, 8,1, 7,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
30		
182A	517,3	
182B	517,3	
35		
183	471,4	
184	475,2	
40		
185	406,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,61-8,53 (m, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,08 (tff, 1H), 4,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 11,7, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,60 (ddd, J = 14,7, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,51- 3,42 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
45		
186	362,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,91 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
50		
187	376,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,57 (ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,6, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 1,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
55		
188	459,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 7,1, 5,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (t, 1H), 4,80 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,69 - 4,59 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (d, J = 20,7 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 12,0 Hz, 2H).
60		
190	473,2	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,71- 3,61 (m, 1H), 2,99 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,62 (dd, J = 34,6, 10,1 Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H).
65		
191	474,2	
192	445,2	
193A	457,2	

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN	
5	193B	457,2	
	194	446,2	
	195	445,2	
	196	503,2	
10	197	531,2	
	198	392,2	
	199	491,3	
	200	391,2	
15	201A	459,2	
	201B	459,2	
	202A	417,3	
	202B	417,3	
	203	513,3	
20	205	489,4	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,58 (q, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 9,8, 5,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 3H), 2,23 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 1H).
25	206	485,4	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ8,63-8,44 (m, 4H), 8,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,28 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,67 (m, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 1,79 (dq, J = 13,0, 6,3 Hz, 1H), 1,47 (ddd, J = 12,4, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 0,61 (tdd, J = 13,1, 6,5, 3,4 Hz, 4H).
30	207	495,3	
	208	473,2	
35	209	487,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,74 - 8,45 (m, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,40 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 1H), 3,60 (td, J = 9,6, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 2,35 (dq, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (dq, J = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 1,02 (dd, J = 19,1, 6,9 Hz, 6H).
40	210	499,2	
	211	484,2	
	213	529,2	
45	214	509,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO) δ8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,36 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
50	215	523,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO) δ8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
55	216	488,2	
	217	523,2	
	218	521,2	
60	219	489,2	
65	220	509,2	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 2H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 2H).

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
221	503.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) <sup>TM</sup> 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.75 (d, J = 18.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
222	473.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) <sup>TM</sup> 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.34 - 5.05 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (t, J = 6.4 Hz, 6H).
224	459.2	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) <sup>TM</sup> 8.63 - 8.46 (m, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 65.0, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.14 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H).
225	473.2	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) <sup>TM</sup> 8.55 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.35 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.29 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H).
226	509.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, dmso) <sup>TM</sup> 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.64 (ddd, J = 42.9, 11.4, 2.7 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 16.6 Hz, 4H), 3.20 - 2.91 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
228	528.2	
229	496.2	
230	403.2	
231	445.2	
232	459.2	
233	473.2	
234	475.2	
235	471.2	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) <sup>TM</sup> 8.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.80 (tz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.48 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 0.64 (d, J = 6.4 Hz, 4H).
236	485.2	
237	481.2	
238	495.2	
239	509.2	
240	509.3	
241	503.3	
242	527.3	
243	487.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) <sup>TM</sup> 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.75 - 4.47 (m, 2H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 6H), 1.77 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

(Continuación)

Ej. N°	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro de <sup>1</sup> H RMN
244	501.2	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) <sup>TM</sup> 8.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (t, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 2.99 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.28 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 6H).
246	487.3	
248	523.3	
249	459.2	
250	473.2	
251	485.2	
256	415,4	
257	429,2	
258	443,1	
259	442,0	
260	442,2	
261	442,2	
262	454,0	
263	498,3	
264	421,0	
265A	367,1	
265B	367,1	
266A	383,1	
266B	383,0	
267A	426,9 428,9	
267B	426,8 428,9	
268	363,1	
269A	374,1	
269B	374,2	

**Protocolos de ensayo biológico:****Ejemplo A1****Ensayo BRD4 AlphaScreen <sup>TM</sup>**

**[0613]** Los ensayos BRD4-BD1 y BRD4-BD2 se realizaron en una placa blanca de poliestireno de 384 pocillos en una volumen final de 20  $\mu$ l para BD1 y 40  $\mu$ l para BD2. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se agregaron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 1,25% (BD1) y 0,83% (BD2). Los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 75 minutos. en el tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, CHAPS al 0,05%, BSA al 0,01%), que contiene péptido de histona H4 tetraacetilado marcado con biotina 50 nM (H4Ac4), 3,8 nM (BRD4-BD1, BPS Bioscience n° 31040) o 20 nM (BRD4-BD2, BPS Bioscience n° 31041). La reacción siguió con la adición de 20 ml de tampón de ensayo suplementado con perlas donadoras de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) y perlas del aceptor GSH (PerkinElmer-AL109C) a 4  $\mu$ g/ml/ml bajo luz reducida. Después del sellado de la placa, la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 75 minutos antes de leerse en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). La determinación de  $CI_{50}$  se realizó ajustando la curva del porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

**[0614]** Los datos de  $CI_{50}$  para los compuestos de los Ejemplos determinados por el Ensayo A1 se presentan en la Tabla 11



Tabla 11

Ejemplo N°	BRD4 BD-1 enzima CI <sub>50</sub> (nM)*	BRD4 BD-2 enzima CI <sub>50</sub> (nM)*
5	1A	+
	1B	++
	2	+
	3	+
	4	+
10	5	+
	6	+
	7	+
	8	+
15	9	+
	10	++
	11	+++
	12	++
	13	+
20	14	+++
	15	+
	17	+
	18A	++
	18B	++
25	21	+
	22	+
	23	+
	24A	++
	24B	++
30	25	+
	26	+
	27	+
	28	+
35	29	+
	30	+
	31	+
	32	+
40	33	+++
	34	+
	35	++
	36	++
	37	++
45	38	+++
	39	+
	40	++
	49	+
	50	+
50	51	+
	53	+
	54	+
	55	+
55	56	+
	57	+
	58	+
	59	+
	60	+
60	*Símbolos utilizados: +: CI <sub>50</sub> ≤100 nM ++: 100 nM <CI <sub>50</sub> ≤1000 nM +++: 1000 nM a 10000 nM NT = no probado	
65		

**Ejemplo A2 Ensayo BRD4 AlphaScreen™**

5 **[0615]** Los ensayos BRD4-BD1 y BRD4-BD2 se realizaron en una placa blanca de poliestireno de 384 pocillos en un volumen final de 40  $\mu$ l para BD1 y 60  $\mu$ l para BD2. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se agregaron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 1,25% (BD1) y 0,83% (BD2). Los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en el tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, Tween- 20 al 0,01%, BSA al 0,01%, DTT 5 mM), que contiene péptido de histona H4 tetraacetilado marcado con biotina 50 nM (H4Ac4) y proteína BRD4-BD1 o BRD4-BD2 a una concentración inferior a 1 nM. La incubación durante 75 min. fue seguida por la adición de 20  $\mu$ l de tampón de ensayo suplementado con perlas de donador de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) y perlas de aceptor GSH (PerkinElmer-AL109C) a una concentración final de 2-4  $\mu$ g/ml/ml bajo luz reducida. Después del sellado de la placa, la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 75 min. antes de leerse en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). La determinación de  $CI_{50}$  se realizó ajustando la curva del porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

15 **[0616]** Los datos de  $CI_{50}$  para los compuestos de los Ejemplos determinados por el Ensayo A2 se presentan en la Tabla 12.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 12

Ejemplo N°	BRD4 BD-1 enzima CI <sub>50</sub> (nM) *	BRD4 BD-2 enzima CI <sub>50</sub> (nM) *
5	16	+
	19	+
	20	++
	41	+
	42	+
	43	+
10	44	+++
	45	+
	46	+
	47A	++
15	47B	++
	48A	++
	48B	++
	52	+
	61A	+
20	62B	+
	63A	++
	69	+
	70	+
25	71	++
	72	++
	73	++
	74	++
	75	+
30	76	++
	77	++
	78	+
	79	+++
35	80	+++
	81	++
	82	++
	83	+
	84	++
40	85	+++
	86	++
	87	++
	88	+
	89	+
45	90	+
	91	+
	92	+
	93	+
50	94	+
	95	+
	96	+
	97	+
	98	+
55	99	+
	100	+
	101A	+
	101B	+
	102	NT
60	103	+
	104	+

65

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

	<b>Ejemplo N°</b>	<b>BRD4 BD-1 enzima CI<sub>50</sub> (nM) *</b>	<b>BRD4 BD-2 enzima CI<sub>50</sub> (nM) *</b>
	105	+	+
5	106A	+	+
	106B	+	+
	107	+	+
	108	NT	NT
10	109	+	+
	110	+	+
	111	+	+
	112	+	+
15	113A	+	+
	113B	+	+
	114A	+	+
	114B	+	+
	115	+	+
20	116	+	+
	117	+	+
	118	+	+
	119	+	+
	120	+	+
25	121	++	+
	122	++	+
	123	++	+
	124	+++	++
	125	+++	+
30	126	++	+
	127	+	+
	128	+	+
	129	++	+
35	130	+	+
	131	+	+
	132	+	+
	133	+	+
40	134	+	+
	135	+	+
	136	+	+
	137	+++	+
	138	+	+
	139	+	+
45	140	+	+
	141	+	+
	142	++	+
	143	++	+
50	144A	++	+
	144B	++	+
	145	+	+
	146A	+	+
	146B	+	+
55	146C	+	+
	147	+	+
	148	+	+
	149	+	+
60	150	+	+
	151	+	+
	152	+	+
	153	+	+
	154	+	+
65	155	+	+
	156	++	+

(Continuación)

Ejemplo N°	BRD4 BD-1 enzima $CI_{50}$ (nM) *	BRD4 BD-2 enzima $CI_{50}$ (nM) *
5	157	+
	158	+
	159A	+++
	159B	+
	159C	++
	159D	+
10	159E	+
	160A	+++
	160B	+++
	160C	+++
15	160D	+++
	161	+
	162	+
	163	+
20	164	+
	165	+
	166	+
	167	+
	168A	+
25	168B	+
	169	+
	170A	+
	170B	+
30	171	+
	172	+
	173	+
	174	+
	175	+
35	176	+
	177	+
	178	+
	179	+
40	180A	+
	180B	+
	181A	+
	181B	+
	182A	+
	182B	+
45	183	+
	184	+
	185	++
	186	+
50	187	+
	188	+
	189	+
	190	+
	191	+
55	192	+
	193A	+
	193B	+
	194	+
	195	+
60	196	+
	197	+
	198	+++
	199	++
	200	++
65	201A	+

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

	Ejemplo N°	BRD4 BD-1 enzima CI <sub>50</sub> (nM) *	BRD4 BD-2 enzima CI <sub>50</sub> (nM) *
5	201B	+	+
	202A	+	+
	202B	+	+
	203	+	+
	205	+	+
10	206	+	+
	207	+	+
	208	+	+
	209	+	+
	210	+	+
15	211	+	+
	213	+	+
	214	+	+
	215	+	+
20	216	+	+
	217	+	+
	218	+	+
	219	+	+
	220	+	+
25	221	+	+
	222	+	+
	224	+	+
	225	+	+
	226	+	+
30	228	+	+
	229	+	+
	230	+	+
	231	+	+
35	232	+	+
	233	+	+
	234	+	+
	235	+	+
	236	+	+
40	237	+	+
	238	+	+
	239	+	+
	240	+	+
	241	+	+
45	242	+	+
	243	+	+
	244	+	+
	246	+	+
50	248	+	+
	249	+	+
	250	+	+
	251	+	+
	252	++	++
55	253	++	++
	254	+	+
	255	+	+
	256	+	+
	257	++	+
60	258	+++	++
	259	++	+
	260	++	+
	261	++	+
65	262	+++	+
	263	++	+

(Continuación)

Ejemplo N°	BRD4 BD-1 enzima $Cl_{50}$ (nM) *	BRD4 BD-2 enzima $Cl_{50}$ (nM) *	
5	264	++	+
	265A	+++	+++
	265B	+	+
	266A	++	+
	266B	+++	++
10	267A	+++	+++
	267B	+	+
	268	+++	++
	269A	+	+
15	269B	+++	+++
20	* Símbolos utilizados: +: $Cl_{50} \leq 100$ nM ++: $100$ nM $< Cl_{50} \leq 1000$ nM +++: $1000$ nM a $10000$ nM NT = no probado		

**Ejemplo B1: Ensayo de viabilidad celular KMS,12.BM**

[0617] La línea celular KMS,12.BM (mieloma humano) se adquirió de JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con 10% de medio de cultivo FBS. Para medir la actividad citotóxica de los compuestos a través de la cuantificación de ATP, las células KMS.12.BM se colocan en placas en el medio de cultivo RPMI a 5000 células/pocillo/por 100  $\mu$ l en una placa de cultivo de tejido negro transparente de poliestireno de 96 pocillos (Greiner-bio-one a través de VWR, NJ), en presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba. Después de 3 días, se añaden a cada pocillo 100  $\mu$ l de agente de cultivo celular luminiscente Cell Titer-GLO (Promega, Madison, WI) durante 10 minutos, a temperatura ambiente para estabilizar la señal luminiscente. Esto determina el número de células viables en cultivo en función de la cuantificación del ATP presente, lo que indica la presencia de células metabólicamente activas. La luminiscencia se mide con el Top Count 384 (Packard Bioscience a través de Perkin Elmer, Boston, MA). La inhibición del compuesto se determina en relación con las células cultivadas sin fármaco y el  $Cl_{50}$  se informa como la concentración del compuesto requerida para una muerte celular del 50%.

[0618] Los datos de  $Cl_{50}$  para los compuestos de los Ejemplos determinados por el Ensayo B1 se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13

Ejemplo N°	KMS celular $Cl_{50}$ (nM) *	
1	+	
1A	+	
1B	NT	
45	2	+
	3	+
	4	+
	5	+
50	6	+
	7	+
	8	+
	9	+
	10	+
55	11	NT
	12	++
	13	+
	14	NT
60	15	+
	16	+
	17	+
	18A	+
	18B	+
65	19	+
	20	+

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

	Ejemplo N°	KMS celular CI <sub>50</sub> (nM) *
	21	+
5	22	+
	23	+
	24A	++
	24B	++
10	25	+
	26	+
	27	+
	28	+
	29	+
15	30	+
	31	+
	32	+
	33	++
	34	+
20	35	+
	36	+
	37	+
	38	NT
25	39	+
	40	+
	41	+
	42	+
	43	+
30	44	NT
	45	+
	46	+
	47A	NT
	47B	++
35	48A	NT
	48B	++
	49	+
	50	+
40	51	+
	52	+
	53	+
	54	+
	55	+
45	56	+
	57	+
	58	+
	59	+
	60	+
50	61A	+
	62B	+
	62C	+
	63A	++
55	69-87	NT
	88	+
	89	+
	90	+
	91	+
60	92	+
	93	+
	94	+
	95	+
65	96	+



ES 2 755 827 T3

(Continuación)

	<b>Ejemplo N°</b>	<b>KMS celular CI<sub>50</sub> (nM) *</b>
	97	+
5	98	NT
	99	NT
	100	+
	101A	NT
10	101B	NT
	102	NT
	103	+
	104	+
15	105	NT
	106A	NT
	106B	NT
	107	NT
	108	NT
20	109	+
	110	+
	111	+
	112	+
	113A	NT
25	113B	NT
	114A	NT
	114B	NT
	115	NT
	116	NT
30	117	NT
	118	NT
	119	NT
	120	+
35	121	+
	122	+
	123	+
	124	NT
	125	NT
40	126	+
	127	+
	128	+
	129	+
45	130	+
	131	+
	132	+
	133	+
	134	+
50	135	+
	136	+
	137	NT
	138	+
	139	+
55	140	+
	141	+
	142	+
	143	+
	144A	+
60	144B	+
	145	+
	146A	+
	146B	+
65	146C	+
	147	+

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

	<b>Ejemplo N°</b>	<b>KMS celular CI<sub>50</sub> (nM) *</b>
	148	+
5	149	+
	150	+
	151	+
	152	+
10	153	+
	154	+
	155	+
	156	+
	157	+
15	158	+
	159A	NT
	159B	+
	159C	++
20	159D	+
	159E	+
	160A	NT
	160B	NT
	160C	NT
25	160D	NT
	161	+
	162	+
	163	+
	164	+
30	165	+
	166	+
	167	+
	168A	+
	168B	+
35	169	+
	170A	+
	170B	+
	171	+
40	172	+
	173	+
	174	+
	175	+
	176	+
45	177	+
	178	+
	179	+
	180A	+
	180B	+
50	181A	+
	181B	+
	182A	+
	182B	+
55	183	+
	184	+
	185	+
	186	+
	187	+
60	188	+
	189	+
	190	+
	191	+
	192	+
65	193A	+

(Continuación)

	<b>Ejemplo N°</b>	<b>KMS celular CI<sub>50</sub> (nM) *</b>
5	193B	+
	194	+
	195	+
	196	+
	197	+
10	198	NT
	199	NT
	200	NT
	201A	+
	201B	+
15	202A	+
	202B	+
	203	+
	205	+
20	206	+
	207	+
	208	+
	209	+
	210	+
25	211	+
	213	+
	214	+
	215	+
	216	+
30	217	+
	218	+
	219	+
	220	+
35	221	+
	222	+
	224	+
	225	+
	226	+
40	228	+
	229	+
	230	+
	231	+
	232	+
45	233	+
	234	+
	235	+
	236	+
50	237	+
	238	+
	239	+
	240	+
	241	+
55	242	+
	243	+
	244	+
	246	+
	248	+
60	249	+
	250	+
	251	+
	252	NT
65	253	++

(Continuación)

Ejemplo N°	KMS celular CI <sub>50</sub> (nM) *
254	+
255	+
256	+
257	+
258	NT
259	++
260	++
261	NT
262	+
263	+
264	+
265A	NT
265B	+
266A	+
266B	NT
267A	NT
267B	+
268	NT
269A	+
269B	NT
* Símbolos utilizados: +: CI <sub>50</sub> ≤1000 nM ++: 1000 nM <CI <sub>50</sub> ≤10000 nM NT = no probado	

**Ejemplo C1****Ensayo C-myc ELISA KMS,12.BM**

**[0619]** Se adquirió la línea celular KMS,12.BM (mieloma humano) de JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con 10% de medio de cultivo FBS. Para medir la actividad inhibidora de C-myc de los compuestos, las células KMS. 12.BM se colocan en placas en el medio de cultivo RPMI a 75000 células/pocillo/por 200 µl en una placa de cultivo de tejido de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos (Corning a través de VWR, NJ), en presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba. Después de 2 h, las células se sedimentan y se lisaron con tampón de extracción celular (BioSource, Carlsbad, CA) en presencia de inhibidores de la proteasa (Life Technologies, Grand Island, NY y Sigma, St Louis, MO). Los lisados clarificados se prueban en un ELISA comercial C-myc (Life Technologies, Grand Island, NY). La inhibición del compuesto se determina en relación a las células cultivadas sin fármaco y el CI<sub>50</sub> informado que la concentración de compuesto requerida para 50% de inhibición de C-myc.

**[0620]** Datos CI<sub>50</sub> para los compuestos de los Ejemplos determinados por el Ensayo C1 se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14**

Ejemplo N°	KMS C-myc CI <sub>50</sub> (nM) *
1A	+
1B	NT
2	+
3	+
4	+
5	+
6	NT
7	+
8	+
9	+
10	+
11	NT
12	NT
13	+

ES 2 755 827 T3

(Continuación)

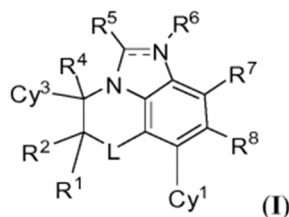
	<b>Ejemplo N°</b>	<b>KMS C-myc Cl<sub>50</sub> (nM) *</b>
5	14	NT
	15	+
	16	NT
	17	NT
	18A	NT
10	18B	NT
	19	NT
	20	NT
	21	+
	22	NT
15	23	NT
	24A	NT
	24B	NT
	25	+
20	26	+
	27	+
	28	+
	29	+
	30	+
25	31	+
	32	+
	33	NT
	34	+
	35-49	NT
30	50	+
	61A-63B	NT
	69-93	NT
	94	+
35	95	+
	96	+
	97	NT
	98	NT
	99	NT
40	100	NT
	101A	NT
	101B	NT
	102	NT
45	103	NT
	104	NT
	105	NT
	106A	+
	106B	NT
50	107	NT
	108	NT
	109	+
	110	+
	111	NT
55	112	NT
	113A	NT
	113B	NT
	114A	NT
60	114B	NT
	115	NT
	116	NT
	117	NT
	118	NT
65	119	NT

(Continuación)

	Ejemplo N°	KMS C-myc Cl <sub>50</sub> (nM) *
5	120	NT
	121	NT
	122	NT
	123	NT
	124	NT
10	125	NT
	126	NT
	127	+
	128	+
	129	NT
15	130	+
	131	NT
	132	NT
	133	+
20	134	+
	135	+
	136	+
	137	NT
	138	+
25	139	++
	140	+
	141	+
	142	+
	143	NT
30	144A	+
	144B	+
	145-269B	
35	* Símbolos utilizados: +: Cl <sub>50</sub> ≤1000 nM ++: 1000 nM <Cl <sub>50</sub> ≤10000 nM NT = no probado	
40		
45		
50		
55		
60		
65		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alqueno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; proporcionado ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S;

alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>, en donde un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H, C(=O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, C(=O)R<sup>14a</sup>, C(=O)OR<sup>14a</sup>, o C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, OR<sup>14a</sup>, SR<sup>14a</sup>, CN, C(=O)R<sup>14a</sup>, C(=O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, C(=O)OR<sup>14a</sup>, OC(=O)R<sup>14b</sup>, OC(=O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)R<sup>14b</sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, NR<sup>14a</sup>C(=O)OR<sup>14b</sup>, S(=O)R<sup>14a</sup>, S(=O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>, NR<sup>14a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>14b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C---N es un enlace simple,

alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alqueno, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, C(=O)OR<sup>15a</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>1-6</sub> alcoxi, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en el que dichos alquilo, alqueno y alqueno de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>16</sup>;

alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alqueno, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, alqueno, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>2-3</sub> alqueno, C<sub>2-3</sub> alqueno, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> de R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>18</sup>;

$R^9$  y  $R^{9a}$  se seleccionan independientemente de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;  
 $R^{11}$  es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH;  
5  $R^{13}$  es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;  
10  $R^{15}$  se selecciona independientemente en cada aparición de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y C<sub>3-7</sub> cicloalquilo;  
15  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo de  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; o  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ;  
20  $R^{15a}$  y  $R^{15b}$  se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo de  $R^{15a}$  y  $R^{15b}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ; o  $R^{15a}$  y  $R^{15b}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de  $R^{20}$ ;  
25  $R^{16}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de  $R^{16}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de  $R^{20}$ ;  
30  $R^{17}$  y  $R^{18}$  se seleccionan independientemente en cada caso de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup> y NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>a</sup>;  
 $R^a$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente en cada aparición de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C(O)R<sup>e</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, y fenilo opcionalmente sustituido por C<sub>1-4</sub> alcoxi;  
35  $R^b$  es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;  
 $R^e$  es cada vez que aparece C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de fenilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;  
 $R^f$  es C<sub>1-4</sub> alquilo;  
40  $R^g$  y  $R^h$  se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-4</sub> alquilo;  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  y  $R^{d1}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  y  $R^{d1}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{20}$ ;  
45  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  y  $R^{d3}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en el que dichos C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando alquinilo  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  y  $R^{d3}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  y  $R^{d4}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  y  $R^{d4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{20}$ ;  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionado de  $R^{20}$ ; o  
50  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^{20}$ ;  
 $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de



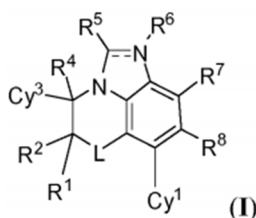
R<sup>20</sup>;

alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; y

R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di (C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo O-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di (C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)<sub>2</sub>-.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1R<sup>d1</sup></sup>;

siempre que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S;

alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, en el que dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>, en donde un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C --- N es un enlace simple,

alternativamente, cuando C --- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alquenoilo, y alquinilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>;

alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que

comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;

5 R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están

10 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>2-3</sub> alquenoilo, C<sub>2-3</sub> alquinilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> de R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>18</sup>;

15 R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan independientemente de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

20 R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

25 R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

30 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente de R<sup>20</sup>;

35 R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo;

40 R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

45 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

50 R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

55 R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

60 R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

65 alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

R<sup>20</sup>;

R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquiniilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquiniilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, alquilo C<sub>1-4</sub> S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

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

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>, O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquiniilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>,

en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquiniilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-; siempre que ni R<sup>1</sup> ni R<sup>2</sup> son Cl, Br, I, CN, OH o cuando L es O o S;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>;

adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C---N es un enlace simple,

alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquiniilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquiniilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alquenoilo, y alquiniilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>;

alternativamente, R<sup>6</sup> se selecciona de C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros grupo heterocicloalquilo que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, de 5-10 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 de R<sup>6</sup> son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados R<sup>20</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquiniilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquiniilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-;

R<sup>9</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-3</sub> alquilo;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub>

alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo o a<sub>3</sub>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>; R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente R<sup>20</sup>; R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo; R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo; R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; R<sup>b6</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>; y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilS(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

65 --- representa un enlace sencillo o un doble enlace;  
L es O;

Cy<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de cinco miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho heteroarilo de cinco miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>:

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, S(=O)R<sup>b1</sup>, S(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, F y C<sub>1-6</sub> alquilo;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>;

adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C--- N es un enlace simple, alternativamente, cuando C--- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y 4- El heterocicloalquilo de 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho alquilo, alquenoilo, y alquinilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>16</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>7</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-O-, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo-O-; R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>a6</sup>, S(=O)R<sup>b6</sup>, S(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionaron independientemente R<sup>20</sup>;

R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  y  $R^{d3}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$  y  $R^{d3}$  son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.

$R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  y  $R^{d4}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  y  $R^{d4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

$R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>.

alternativamente,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho grupo heterocicloalquilo de 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

$R^{b6}$  es independientemente en cada caso seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo, cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilS(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace;

L es O;

Cy<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de cinco miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde dicho heteroarilo de cinco miembros de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> y C(=O)OR<sup>a1</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, F y C<sub>1-6</sub> alquilo;

Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dicho fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 heterocicloalquilo de de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>;

adicionalmente, en el que un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un átomo de nitrógeno formador de anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado;

R<sup>4</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de = O y = S cuando C--- N es un enlace simple, alternativamente, cuando C--- N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, haloC<sub>1-6</sub> alquilo, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y una que comprende carbono 4-7 grupo heterocicloalquilo de y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, en el que dichos alquilo, fenilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en el que dicho alquilo de R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente R<sup>16</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, fenilo, y grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que dicho grupo alquilo, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados

independientemente de R<sup>17</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre H, halo, CN, OH, y C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> haloalquilo, halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

5 R<sup>13</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, halo, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, en el que dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo de R<sup>13</sup> está

10 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(=O)R<sup>b3</sup>, C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=O)OR<sup>a3</sup>, OC(=O)R<sup>b3</sup>, OC(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=O)OR<sup>a3</sup>, S(=O)R<sup>b3</sup>, S(=O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>.

R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo, CN, OH, OR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> y NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>;

15 R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> se seleccionan independientemente de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho alquilo de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de R<sup>20</sup>;

R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OH, OR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, y un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R<sup>16</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>20</sup> seleccionados independientemente.

20 R<sup>17</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SR<sup>b</sup>, y C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>b</sup> es en cada aparición C<sub>1-6</sub> alquilo;

25 R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> son independientemente en cada caso seleccionados de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, y C<sub>1-6</sub> haloalquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo y C<sub>2-6</sub> alquinilo formando R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

30 R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> y R<sup>d3</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OH, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>a4</sup>, S(=O)R<sup>b4</sup>, S(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

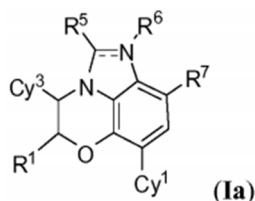
35 R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de H y C<sub>1-6</sub> alquilo, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo que forma R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

40 R<sup>a6</sup>, R<sup>b6</sup> y R<sup>d6</sup> se seleccionan independientemente en cada caso de H y C<sub>1-6</sub> alquilo; alternativamente, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende carbono, nitrógeno y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>20</sup>;

45 R<sup>b6</sup> se selecciona independientemente en cada caso de C<sub>1-6</sub> alquilo; y R<sup>20</sup> es en cada caso independientemente seleccionado de H, halo, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, C<sub>1-4</sub> alquilamino, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) amino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)O-, C<sub>1-4</sub> alquilo-OC(=O)-, HOC(=O)-, H<sub>2</sub>NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHC(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NC(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-C(=O)NH-, C<sub>1-4</sub> alquilo S(=O)-, H<sub>2</sub>NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)-, di(C<sub>1-4</sub> alquilo)NS(=O)-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-S(=O)<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub> alquilo-NHS(=O)<sub>2</sub>-, y di(C<sub>1-4</sub> alquilo) NS(=O)<sub>2</sub>-.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que tiene la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

65  $\equiv$  representa un enlace sencillo o un doble enlace;

Cy<sup>1</sup> se selecciona de isoxazolilo y pirazolilo, en donde dicho isoxazolilo y pirazolilo de Cy<sup>1</sup> está opcionalmente

sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>:

R<sup>1</sup> se selecciona de H, metilo, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)<sub>n</sub>(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)<sub>n</sub>(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

5 Cy<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo, en donde dicho fenilo, piridinilo, oxidopiridinilo, tiazolilo, ciclohexilo, dihidrobenzofuranilo y tetrahidrofuranilo de Cy<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 3, con grupos 2 o 3 seleccionado independientemente de R<sup>13</sup>:

R<sup>5</sup> es = O cuando C---N es un enlace simple,

10 alternativamente, cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> es H, metilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>3</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, morfolinilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, azetidino, hidroxiazetidino, piperazinilo, butoxicarbonilpiperazinilo y fenilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de H, metilo, etilo y propilo en donde dicho metilo, etilo y propilo de R<sup>6</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>16</sup>:

15 R<sup>7</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, metilo, metoxi, etoxi, CN, fenilo y piridinilo;

R<sup>11</sup> es independientemente en cada caso seleccionado de H, metilo, etilo, cloro y metoxi;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, F, CN, metoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(=O)OH, -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -OCH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

20 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, morfolinilo y piperidinilo.

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

- 25 a) L es O; o  
b) L es S; o  
c) L es CH<sub>2</sub>.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy<sup>1</sup> es isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy<sup>1</sup> es pirazolilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>11</sup>.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:-

- 35 a) R<sup>1</sup> es H; o  
b) R<sup>1</sup> es metilo; o  
40 c) R<sup>1</sup> es -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o  
d) R<sup>1</sup> es C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o  
e) R<sup>1</sup> es C(=O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o  
f) R<sup>1</sup> es -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; o  
g) R<sup>1</sup> es -C(=O)N(H)CH<sub>3</sub>; o  
45 h) R<sup>1</sup> es -C(=O)NH<sub>2</sub>; o  
i) R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

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

- 50 a) R<sup>2</sup> es H; o  
b) R<sup>2</sup> es metilo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:-

- 55 - a) Cy<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>; o  
b) Cy<sup>3</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>; o  
60 c) Cy<sup>3</sup> es oxidopiridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>; o  
d) Cy<sup>3</sup> es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de R<sup>13</sup>; o  
e) Cy<sup>3</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>; o  
65 f) Cy<sup>3</sup> es dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados



independientemente de R<sup>13</sup>; o

g) Cy<sup>3</sup> es tetrahydrofuranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>; o

h) Cy<sup>3</sup> es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de R<sup>13</sup>.

- 5
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es H, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)N(H)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>3</sub>.
- 10
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>4</sup> es H.
- 15
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> es = O cuando C---N es un enlace sencillo.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es = S cuando C---N es un enlace sencillo.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, -CH=CH<sub>2</sub>, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo y 4-10 heterocicloalquilo de de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando C---N es un enlace doble, entonces R<sup>5</sup> se selecciona de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, -CH=CH<sub>2</sub>, NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, -C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>, fenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,4-diazepanilo, morfolinilo y octahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo, en donde dicho C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, azetidino, piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,4-diazepanilo, morfolinilo y octahidropirrololo[1,2-a]pirazinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando C---N es un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es H, metilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>3</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -N(H)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, morfolinilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, azetidino, hidroxiazetidino, piperazinilo, butoxicarbonilpiperazinilo o fenilo.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cuando C---N es un doble enlace entonces R<sup>5</sup> se selecciona de un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:-
- a) cuando C---N es un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es pirrolidinilo, en donde dicho pirrolidinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de R<sup>15</sup>; o
- b) cuando C---N es un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>; o
- c) cuando C---N es un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es azetidino, en el que dicho azetidino de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>; o
- d) cuando C---N es un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>15</sup>.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>15</sup> se selecciona independientemente en cada caso de C<sub>1-6</sub> alquilo, CN, OR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en donde dicho C<sub>1-6</sub> alquilo, está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>a5</sup>, S(=O)R<sup>b5</sup>, S(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y C<sub>3-7</sub> cicloalquilo.
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>6</sup> es H, C<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>1-4</sub> alcoxi.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>6</sup> es H.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>7</sup> se selecciona de H, halo, CN, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde dicho alquilo, alquenilo, grupo heteroarilo de 5-6 miembros y 5-6 miembros el grupo heterocicloalquilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>17</sup>.

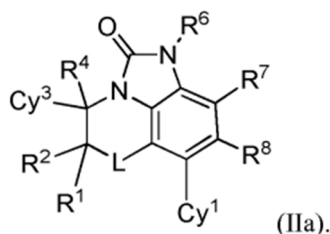
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) R<sup>7</sup> es H; o
- b) R<sup>7</sup> es Br; o
- c) R<sup>7</sup> es metilo; o
- d) R<sup>7</sup> es CN.

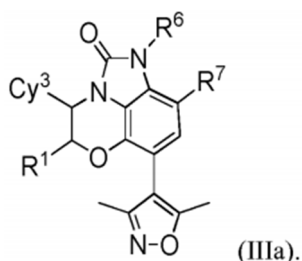
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>8</sup> se selecciona de H, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo y CN.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>8</sup> es H.

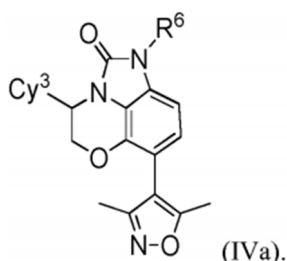
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 a 15 y 23 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IIa):



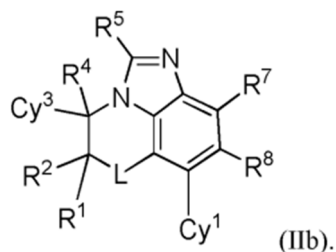
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9-10, 12, y 23-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IIIa):



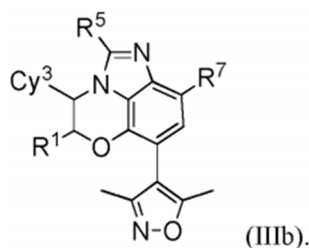
31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 12, 23 y 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IVa):



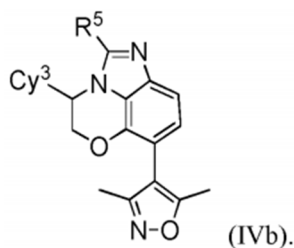
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 a 14 y 17 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IIb):



33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 9- 10, 12, 15-22, 25 y 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IIb):



34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 12 y 15-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IVb):



35. El compuesto de la reivindicación 1:

a) seleccionado de:

- 40
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- (4*R*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 45 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]benzocitrilo;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(3-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2-metoxifenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 50 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(2,4-difluorofenilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-(2-morfolina-4-iletilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 55 7-(3-metilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- (4*R*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- (4*S*)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 60 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1-oxidopiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 4-ciclohexilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(tetrahydrofurano-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;
- 65 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxilato;

- 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(1,3-tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 2-{[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N*-etilacetamida;  
 5 etil7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxilato;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-isopropil-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 10 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-etilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino}etanol;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino}propano-1-ol;  
 15 1-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino}propano-2-ol;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino}-2-metilpropano-1-ol;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo](metilo)amino}etanol;  
 20 7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 9-bromo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 9-metilo-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 25 7-(4-cloro-1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperazina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2,4-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo;  
 30 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,9-difenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(1,4-dimetilo-1*H*-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-metilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 35 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-(2-hidroxietil)-2-oxo-4-fenilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(4-fluorofenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 2-{[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N*-hidroxietil)acetamida;  
 40 2-{[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]fenoxi}-*N,N*-dimetilacetamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-9-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 45 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ol;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-2-piperidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ol;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-3-ol;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ol;  
 50 y 4-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-carboxilato;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o  
 b) seleccionado entre:

- 55 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5,5-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 60 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piperidina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 4-(1-acetilpiperidina-2-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 [7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-4-ilo]acetato de metilo;  
 65 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(hidroximetilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazina-2(1*H*)-ona;

7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-etilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida;  
 N-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]metilo]acetamida;  
 5 4-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-carboxamida;  
 10 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-5-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxamida;  
 15 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-(5-fluoropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-[1-(metilsulfonyl)piperidina-2-ilo]-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 2-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida;  
 20 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 5-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida;  
 25 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-pirimidin-5-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 30 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (2E)-3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-ilo]acrilato de etilo;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-9-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 35 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-vinilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (1R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diol;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etanol;  
 40 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N,N*-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxilato de terc-butilo;  
 45 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(morfolina-4-ilcarbonil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-*N*-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-carboxamida;  
 50 terc-butilo 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;  
 3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo;  
 55 5-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;  
 3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;  
 60 3-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;  
 (4S)-2-(1-acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 65 (4S)-2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-

de[1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 5 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperidina-3-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilpiperidina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 10 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-4-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)piperidina-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 15 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilpirrolidin-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)pirrolidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 20 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-(1-acetilpiperidina-3-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 25 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[1-(metilsulfonil)piperidina-3-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 30 de][1,4]benzoxazina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-1-metilo-4-fenilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-metoxi-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona;  
 35 7-[5-(Hidroximetilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-  
 2(1H)-ona;  
 7-[5-(Fluorometilo)-3-metilisoxazol-4-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-  
 ona;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-  
 carbonitrilo;  
 40 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-  
 metilpiridina-2-carboxamida;  
 45 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N,N-  
 dimetilpiridina-2-carboxamida;  
 4-[2-(Aminometilo)piridina-3-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-  
 2(1H)-ona;  
 N-({3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-  
 50 ilo}metilo)acetamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]piridina-2-  
 carboxilato de metilo;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-etilpiridina-  
 2- carboxamida;  
 55 N-Ciclopropilo-3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-  
 ilo]piridina-2-carboxamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-(2-  
 hidroxietil)piridina-2-carboxamida;  
 3-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-4-ilo]-N-(2,2,2-  
 60 trifluoroetil)piridina-2-carboxamida;  
 (4S)-9-(Aminometilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 N-{{(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-9-ilo}metilo}acetamida;  
 N-{{(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-  
 65 de][1,4]benzoxazina-9-ilo}metilo}-2-fenilacetamida;  
 N-{{(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-

de[1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}-2-metoxiacetamida;  
 N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetraidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}metanosulfonamida;  
 N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetraidroimidazo[1,5,4-  
 5 de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}-N'-isopropilurea;  
 2-(Dimetilamino)-N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetraidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-9-ilo]metilo}acetamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxietil)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 10 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-  
 N-isopropilpirrolidina-3-carboxamida;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-  
 metilpirrolidina-3-ol;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-  
 diazepano-1-sulfonamida;  
 15 (4S)-2-(4-acetilo-1,4-diazepano-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepano-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-  
 dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 20 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-piperazina-1-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 2-4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]piperazina-1-ilo}-N,N-dimetilacetamida;  
 2-ciano-N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 25 de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo]-N-metilacetamida;  
 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]pirrolidina-3-ilo]morfolina-4-carboxamida;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 30 {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de metilo;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-N,N-dimetilo-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 35 ilo]pirrolidina-3-ol;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-etilo-9-fluoro-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 amina;  
 (3R)-1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]pirrolidina-3-ol;  
 1-[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-  
 40 ol;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-morfolina-4-ilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-2-pirrolidina-1-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 45 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-metilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-2-azetidina-1-ilo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-  
 de][1,4]benzoxazina;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 50 ilo]azetidina-3-ol;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1-  
 piperazina-2-ona;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]piperazina-1-carboxilato;  
 55 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]pirrolidina-3-ol;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]pirrolidina-3-ol;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 60 ilo]piperidina-4-ol;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]piperidina-3-ol;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-  
 ilo]piperidina-3-ol;  
 65 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-  
 dimetilpiperidina-4-amina;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-2-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(metilsulfonil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 5 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-isopropilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carbonitrilo;  
 {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanol;  
 10 2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}etanol;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-fenilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 15 (4S)-2-(4-bencilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina;  
 20 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-amina;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-amina;  
 25 {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 {(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 (4S)-2-[4-(ciclopropilmetilo)piperazina-1-ilo]-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 30 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-metoxietil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 2-[[7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo](metilo)amino]etanol;  
 35 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-N,N-dimetilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-amina;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-carboxamida;  
 40 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpiperidina-4-carboxamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}acetamida;  
 2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-ilo}acetamida;  
 45 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-etilpiperazin-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 50 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-4-metilpiperidina-4-ol;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-3-metilpiperazin-2-ona;  
 55 {1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}carbamato de terc-butilo;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo;  
 60 2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino]etanol;  
 (2-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]amino)etilo}carbamato de terc-butilo;  
 N-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]etano-1,2-diamina;  
 65 N-[(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-



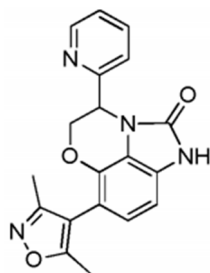
ilo]pirrolidina-3-ilo}acetamida;  
 N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}acetamida;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina;  
 (3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-amina;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-2-metoxiacetamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}ciclopropanocarboxamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}metanosulfonamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}propanamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-2-metilpropanamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}ciclobutanocarboxamida;  
 2-ciano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}acetamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}etanosulfonamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}propano-1-sulfonamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N,N-dimetilurea;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}propano-2-sulfonamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}ciclopropanosulfonamida;  
 {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}metilcarbamato de metilo;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N-metilmetanosulfonamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-2-metoxi-N-metilacetamida;  
 N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-ilo}-N-metilacetamida;  
 (4S)-2-(4-acetilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionilpiperazina-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidina-1-iletilo)piperazina-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 4-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperazina-1-sulfonamida;  
 1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-amina;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}acetamida;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}propanamida;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}-2-metilpropanamida;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}-2-metoxiacetamida;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}ciclopropanocarboxamida;  
 N-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-

5 ilo]azetidina-3-ilo)ciclobutanocarboxamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}metanosulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}etanosulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]azetidina-3-ilo}propano-2-sulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}metanosulfonamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2-metoxiacetamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}-2,2,2-trifluoroacetamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida;  
 N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]piperidina-4-ilo}propanamida;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-(4-propionil-1,4-diazepano-1-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-[4-(etilsulfonil)-1,4-diazepano-1-ilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-metilpirrolidina-3-carboxamida;  
 (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]-N-etilpirrolidina-3-carboxamida;  
 (3R)-N-ciclopropilo-1-[(4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2-ilo]pirrolidina-3-carboxamida;  
 (4S)-8,9-dicloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(isopropilamino)metilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(hidroximetilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-tiona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(6-hidroxi-4-piridina-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-4-piridina-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(2-hidroxi-3-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 9-(anilinetilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-[(4-metoxibencil)amino]metilo]-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-(1-hidroxi-2-metilpropilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-fluoro-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 9-cloro-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 9-bromo-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-9-metilo-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona;  
 y  
 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-2-oxo-4-piridina-2-ilo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-9-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**36.** El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto que tiene la estructura:

65

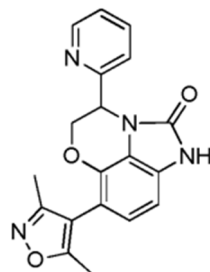


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**37.** El compuesto de la reivindicación 1 que es (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**38.** El compuesto de la reivindicación 1 que es (4R)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**39.** El compuesto de la reivindicación 36 que es



**40.** El compuesto de la reivindicación 37 que es (4S)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona.

**41.** El compuesto de la reivindicación 38 que es (4R)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona.

**42.** El compuesto de la reivindicación 1 que es (4S)-2-(4-acetilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**43.** El compuesto de la reivindicación 42 que es (4S)-2-(4-acetilpiperazin-1-ilo)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-2-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina.

**44.** El compuesto de la reivindicación 1 que es 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**45.** El compuesto de la reivindicación 44 que es 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-4-piridina-3-ilo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-2(1H)-ona.

**46.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**47.** Un método para inhibir una proteína BET *in vitro* que comprende poner en contacto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, 42 y 44, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con dicha proteína BET.

**48.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, 42 y 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de:

- (a) un trastorno proliferativo; o
- (b) una enfermedad autoinmune o inflamatoria; o
- (c) una infección viral.

**49.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, 42 y 44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de:

- 5 a) un trastorno proliferativo en el que el trastorno proliferativo es cáncer; o  
b) una enfermedad autoinmune o inflamatoria, en la que la enfermedad autoinmune o inflamatoria se  
selecciona de alergia, rinitis alérgica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad  
articular degenerativa, dermatitis, rechazo de órganos, eczema, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal,  
múltiples esclerosis, miastenia gravis, psoriasis, sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico, lupus eritematoso  
sistémico, rechazo de injerto de tejido, diabetes tipo I; o  
10 c) una infección viral, en donde la infección viral es infección con adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de  
hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de herpes, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma  
humano o un virus de la viruela.

**50.** El compuesto para su uso según la reivindicación 49 para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que:-

- 15 a) el trastorno proliferativo es cáncer, en el que el cáncer es adenocarcinoma, cáncer de vejiga, blastoma,  
cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, mieloide sarcoma, cáncer cervical, cáncer  
colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula  
biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal,  
cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer del pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón  
20 de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, cáncer  
ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovario, tumor pituitario, linfoma primario del sistema  
nervioso central, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer faríngeo, carcinoma de células renales,  
cáncer rectal, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago,  
leucemia de células T, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer  
urogenital, carcinoma urotelial, cáncer uterino, cáncer vaginal o tumor de Wilms; o  
25 b) el trastorno proliferativo es un trastorno proliferativo no canceroso.

30

35

40

45

50

55

60

65