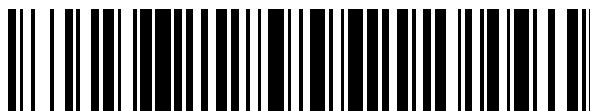


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 846**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 33/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/US2015/027047**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15164480**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15721085 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3134403**

54 Título: **1H-pirrolo[2,3-C]piridin-7(6H)-onas y pirazolo[3,4-C]piridin-7(6H)-onas como inhibidores de proteínas BET**

30 Prioridad:  
**23.04.2014 US 201461983289 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.10.2020**

73 Titular/es:  
**INCYTE CORPORATION (100.0%)  
1801 Augustine Cut-Off  
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:  
**COMBS, ANDREW, P.;  
MADUSKUIE, THOMAS, P., JR. y  
FALAHATPISHEH, NIKOO**

74 Agente/Representante:  
**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 784 846 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**

1H-pirrolo[2,3-C]piridin-7(6H)-onas y pirazolo[3,4-C]piridin-7(6H)-onas como inhibidores de proteínas BET

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

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

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los genomas de organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. El ADN se empaqueta en cromatina envolviendo un núcleo de proteínas de histona para formar un nucleosoma. Estos nucleosomas se compactan aún más mediante agregación y plegamiento para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un intervalo de diferentes estados de condensación, y la rigidez 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 las proteínas al ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones post traslacionales 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 histonas, formando de este modo un código epigenético. Otras proteínas nucleares se unen a estas marcas y producen resultados especificados por esta información a través de la regulación de la estructura de la cromatina y la transcripción génica. La evidencia creciente vincula los cambios genéticos a los genes que codifican modificadores y reguladores epigenéticos que llevan a marcas de histonas aberrantes en enfermedades como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer.

15

20

25

30

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

35

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 N-terminales en tándem capaces de unirse a residuos de lisina acetilados de histonas y otras proteínas. BRD2, BRD3 y BRD4 se expresan ubicuamente, mientras que BRDt 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 se asocian con complejos de proteínas grandes que incluyen Mediator, 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 se requieren para promover la transcripción de genes críticos, incluyendo la ciclina D y c-Myc, que inician el ciclo celular (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 es esencial para reclutar el complejo del factor B de alargamiento traslacional de proteínas a los promotores de genes inducibles lo que da como resultado la fosforilación de la ARN polimerasa II y estimulan la transcripción y elongación génica productiva (Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534). En algunos casos, una actividad de quinasa de BRD4 puede fosforilar directamente y activar la ARN polimerasa II (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). Las células que carecen de BRD4 muestran una progresión 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 involucradas en facilitar el alargamiento transcripcional (Leroy et al, 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, incluyendo la subunidad RelA de NF-κB y GATA1, regulando directamente de este modo la actividad transcripcional de estas proteínas para controlar la expresión de genes involucrados en la inflamación y la diferenciación hematopoyética (Huang et al., Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

40

45

50

55

Una translocación recurrente que implica a NUT (proteína nuclear en los testículos) con BRD3 o BRD4 para formar un nuevo oncogén de fusión, BRD-NUT, se encuentra en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al, Cancer Research 2003 63:304-307; French et al, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). La ablación selectiva de este oncogén restaura la diferenciación celular normal y revierte el fenotipo tumorigénico (Filippakopoulos et al, Nature 2010 468:1068-1073). Se ha demostrado que el silenciamiento genético de BRD2, BRD3 y BRD4 altera el crecimiento y la viabilidad de una amplia variedad 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

60

65

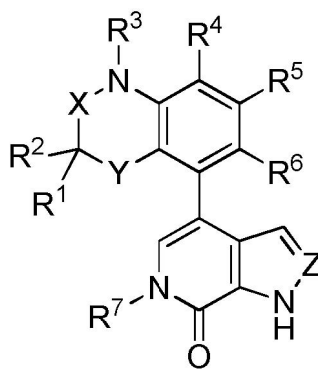
cáncer, las proteínas BET regulan las respuestas inflamatorias al desafío bacteriano, y un modelo de ratón hipomorfo BRD2 mostró niveles dramáticamente más bajos de citoquinas inflamatorias y protección contra la diabetes inducida por la obesidad (Wang et al Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas BET para 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 y represión de genes virales (You et al, Cell 2004 117:349 -60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

La WO 2013/097601 A1 y la WO 2013/097052 A1 describen compuestos que son inhibidores de BET.

Por consiguiente, hay una necesidad de compuestos que modulan la actividad de la familia de proteínas BET, incluyendo BRD2, BRD3 y BRD4, que puedan usarse para tratar enfermedades asociadas a las proteínas BET, como el cáncer. Los compuestos de la invención ayudan a satisfacer esta necesidad.

### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere, entre otras cosas, a un inhibidor de una proteína BET, en donde el inhibidor es un compuesto de Fórmula I:



I

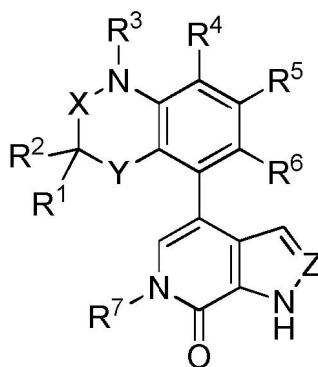
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables se definen en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección que está asociada con una proteína BET, como se define en las reivindicaciones.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere, entre otras cosas, a un inhibidor de una proteína BET, en donde el inhibidor es un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C=O o CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

Y es O o NR<sup>10</sup>;

Z es CH o N;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(OR<sup>b1</sup>), NR<sup>c1</sup>S(O<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>), NR<sup>c1</sup>S(O<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, Cy, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, 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)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</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> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, y alquino C<sub>2-6</sub>, están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>;

R<sup>6</sup> es H;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H;

R<sup>10</sup> es H;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de Cy<sup>1</sup>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, 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>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de Cy<sup>2</sup>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, 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>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)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)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

cada Cy se selecciona independientemente de arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>C</sup>;

cada R<sup>C</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

cada Cy<sup>1</sup> se selecciona independientemente de arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>D</sup>;

cada R<sup>D</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

cada Cy<sup>1</sup> se selecciona independientemente de arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>D</sup>;

cada R<sup>D</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

cada Cy<sup>1</sup> se selecciona independientemente de arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>D</sup>;

- cada  $Cy^2$  se selecciona independientemente de arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de  $R^E$ ;
- 5 cada  $R^E$  se selecciona independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  y  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ; en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , CN,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$  y  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;
- 10 cada  $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}$  y  $R^{d1}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  y  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;
- 15 o cualquier  $R^{c1}$  y  $R^{d1}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  y  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  y  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;
- 20 cada  $R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}$  y  $R^{d2}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ , y  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;
- 25 o cualquier  $R^{c2}$  y  $R^{d2}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, CN,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$  y  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;
- 30 cada  $R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}$ , y  $R^{d4}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquil  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados

- independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, 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)O<sup>a5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</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>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; o cualquier R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, 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>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</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>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, y S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 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>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</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>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> y S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; cada R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup>, y R<sup>d5</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, en donde dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o cualquier R<sup>e5</sup> y R<sup>d5</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y cada R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>e3</sup>, R<sup>e4</sup> y R<sup>e5</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> y CN.
- En algunas realizaciones, X es C=O.
- En algunas realizaciones, X es CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.
- En algunas realizaciones, Y es O.
- En algunas realizaciones, Y es NR<sup>10</sup>.
- En algunas realizaciones, Z es CH.
- En algunas realizaciones, Z es N.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo, y 2-hidroxietilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
- En algunas formas de realización, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> y C(=O)OR<sup>a2</sup>.
- En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H.

5 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>.

10 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo).

15 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es H.

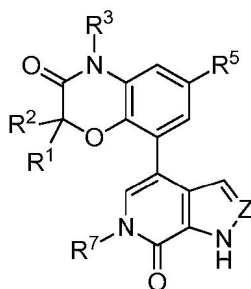
En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es metilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.

25 En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa:



IIa.

40 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, Z es CH.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, Z es N.

45 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>.

50 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

55 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo.

60 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

65 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIa, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H.

5 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

10 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> y C(=O)OR<sup>a2</sup>.

15 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>3</sup> es metilo.

20 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>3</sup> es etilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>.

25 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo).

30 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>.

En algunas realizaciones, donde el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

35 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIa, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>5</sup> es -C(=O)NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

40 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIa, R<sup>7</sup> es metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb:



IIb.

55 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, Z es CH.

60 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, Z es N.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

65 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>.



En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>3</sup> es H o metilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>5</sup> es H o S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>.

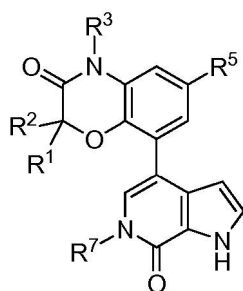
En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>5</sup> es H o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>5</sup> es H o -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

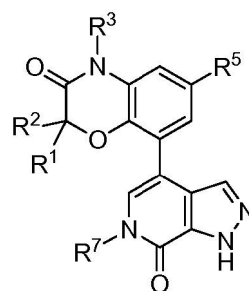
En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>7</sup> es metilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIb, R<sup>10</sup> es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o

2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH;  
o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

5 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo.

10 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo.

15 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

25 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, y C(=O)OR<sup>a2</sup>.

30 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIIa o IIIb, R<sup>3</sup> es metilo.

35 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>.

40 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIIa o IIIb, R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo).

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene la fórmula IIIa o IIIb, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>.

45 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención tiene Fórmula IIIa o IIIb, R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

50 Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

55 Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

60 A lo largo de las definiciones, el término "C<sub>i-j</sub>" indica un intervalo que incluye los puntos finales, en donde i y j son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> y similares.

65 El término "de z miembros" (donde z es un número entero) describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es z. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y el 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

El término "carbono" se refiere a uno o más átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquilo  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de  $i$  a  $j$  carbonos. 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 fracciones alquilo incluyen, pero no están limitados a, grupos químicos como metilo, etilo,  $n$ -propilo, isopropilo,  $n$ -butilo,  $s$ -butilo y  $t$ -butilo.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-O$ -alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de  $i$  a  $j$  carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo del grupo alcoxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo,  $n$ -propoxi e isopropoxi).

Como se usa en la presente, "alquenilo  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces carbono-carbono dobles y que tiene de  $i$  a  $j$  carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, etenilo,  $n$ -propenilo, isopropenilo,  $n$ -butenilo,  $sec$ -butenilo y similares.

Como se usa en la presente, "alquinilo  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples y que tiene de  $i$  a  $j$  carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alquinilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "alquilamino  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NH$ (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de  $i$  a  $j$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero no están limitados a, metilamino, etilamino y propilamino.

Como se usa en la presente, el término "di- $C_{i-j}$ -alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-N$ (alquilo) $_2$ , en el que cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, de  $i$  a  $j$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es  $-N$ (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$  como, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino,  $N$ -metil- $N$ -etilamino o  $N$ -metil- $N$ -propilamino.

Como se usa en la presente, el término "alquiltio  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-S$ -alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de  $i$  a  $j$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es alquiltio  $C_{1-4}$  como, por ejemplo, metiltio o etiltio.

Como se usa en la presente, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NH_2$ .

Como se usa en la presente, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 o más anillos condensados) como, pero no limitado a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas realizaciones, arilo es arilo  $C_{6-10}$ . En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de  $i$  a  $j$  átomos de carbono que forman el anillo, que pueden contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno ( $-C=C-$ ) como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). También se incluyen en la definición de cicloalquilo las fracciones 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 que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es cicloalquilo  $C_{3-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilo  $C_{5-6}$ . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo y similares. Grupos cicloalquilo ejemplares adicionales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Grupos cicloalquilo ejemplares adicionales incluyen ciclopropilo.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi  $C_{i-j}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-O$ -haloalquilo que tiene de  $i$  a  $j$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo

haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF<sub>3</sub>. Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es OCHF<sub>2</sub>.

5 Como se usa en la presente, el término "halo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas realizaciones, el sustituyente halo es F.

10 Como se usa en la presente, el término "haloalquilo C<sub>i-j</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es trifluorometilo.

15 Como se usa en la presente, el término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción heterocíclica aromática monocíclica o policíclica (por ejemplo, que tiene 2 o más anillos fusionados), que comprende átomos de carbono y uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 6 miembros.

20 Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo de heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1,2-b]tiazol, purina, triazina y similares.

25 Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos que forman el anillo que comprende en el que uno o más de los átomos que forman el anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2, o 3 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 miembro del anillo de heteroátomos. Los miembros que forman el anillo de ejemplo incluyen CH, N, NH, O y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros de ejemplo 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.

30 Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman el anillo en el que uno o más de los átomos que forman el anillo es N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro del anillo de heteroátomos. Los miembros que forman el anillo de ejemplo incluyen CH y N. Los heteroarilos de anillo de seis miembros de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

35 Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones como parte de la estructura del anillo, y que comprende átomos de carbono y por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro del anillo de heteroátomos. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de miembros que forman el anillo incluyen CH, CH<sub>2</sub>, C(O), N, NH, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo los sistemas espiro. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-quinolina, dihydrobenzofurano y similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, sulfínico o sulfónico (u otro enlace oxidado) o un

átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo tiene de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y pirano.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se pretenden todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereoisómeros, 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, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los estereoisómeros posibles. 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 tal manera 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 independientemente (R) o (S), de tal manera 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).

La resolución de mezclas racémicas de los 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 sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como el ácido  $\beta$ -canforsulfónico. 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, ciclohexiletamina, 1, 2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del solvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la técnica.

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 ejemplares incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, 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 sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa.

Se pretende que el término "compuesto" como se usa en la presente incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica incluyan otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está por lo 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 un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos

aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 97%, o por lo 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.

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

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entiende en la técnica y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos 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 pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción ácida o básica mediante 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 solvente 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). Listas de sales adecuadas se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

En la presente pueden usarse las siguientes abreviaturas: AcOH (ácido acético); AC<sub>2</sub>O (anhídrido acético); aq. (acuoso); atm. (atmósfera (s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); br (anchura); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (*N,N'*-diisopropil azidodicarboxilato); DIEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); FCC (cromatografía de columna flash); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); LDA (diisopropilamida de litio); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); ml (mililitro(s)); mmol (milimol(es)); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidinona); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terc (terciario); tt (triplete de tripletes); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahydrofurano); µg (microgramo(s)); µl (microlitros); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

## Síntesis

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

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos 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 solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de la reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar solventes adecuados para un paso de la reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y la desprotección de varios

grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006).

5

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el **Esquema I**. El producto intermedio (i), donde X<sup>1</sup> es halo, puede acoplarse con (ii), donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido como Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn, 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, un bicarbonato o base de 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 protegido (iii). El grupo protector (por ejemplo, P es tosilo o SEM) puede eliminarse en condiciones estándar (por ejemplo, NaOH para la desprotección de tosilo y TFA para la desprotección de SEM) para dar compuestos de la invención.

10

15

20

Alternativamente, el grupo halo X<sup>1</sup> de (i) puede convertirse en un metal sustituido apropiado (iv) (por ejemplo, M es B(OH)<sub>2</sub>, Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn) y luego acoplarse con un haluro heterocíclico (v) (X<sup>1</sup> es halo) 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, un bicarbonato o base de carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar el derivado protegido (iii) que puede desprotegerse para producir compuestos de la invención.

### Esquema I

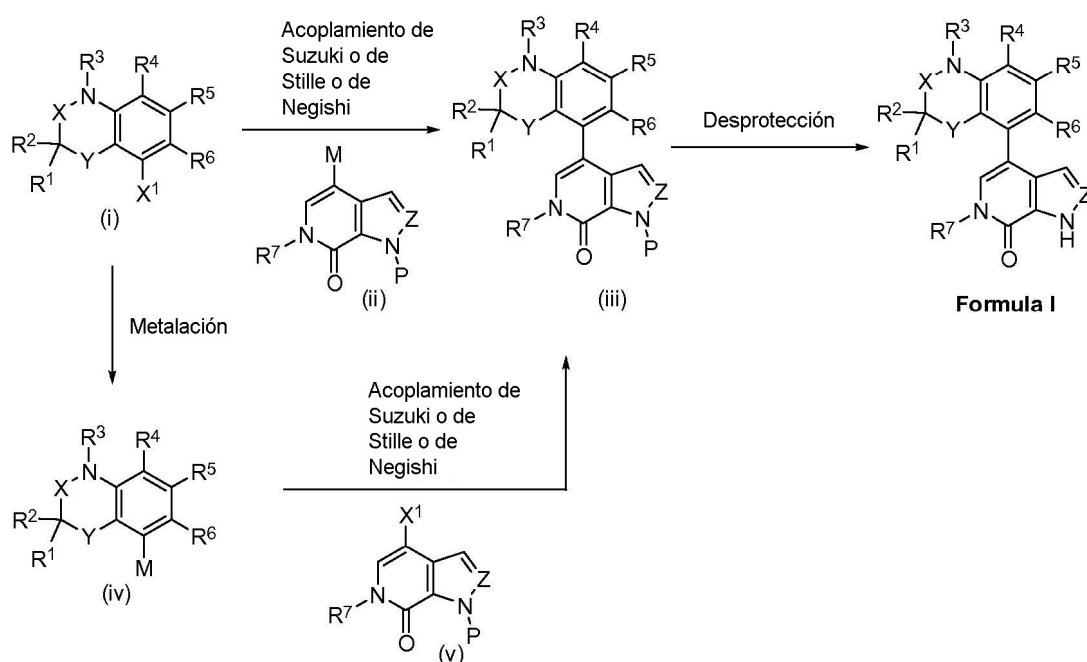
25

30

35

40

45



50

55

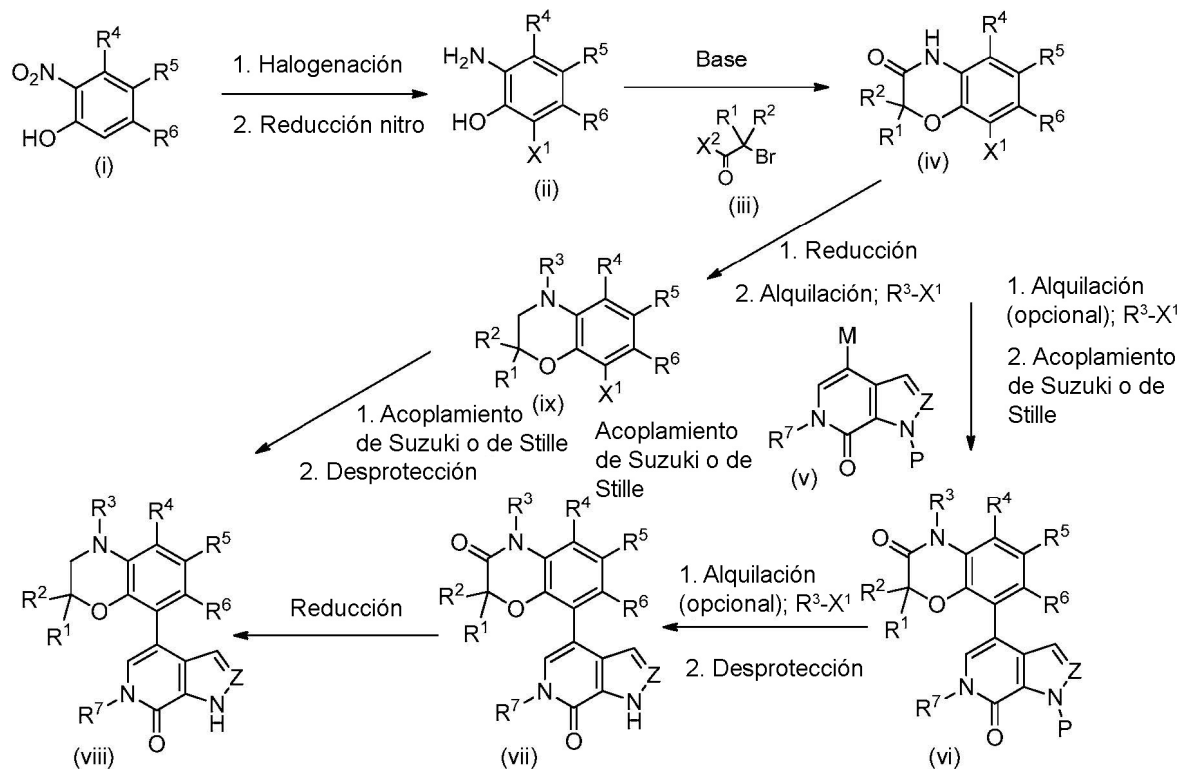
60

65

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el **Esquema II**. El nitro-fenol (i) puede halogenarse con reactivos adecuados, como *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, Br<sub>2</sub> o *N*-yodosuccinimida para dar un haluro donde X<sup>1</sup> = Cl, Br o I, y la posterior reducción del nitro grupo en condiciones estándar (por ejemplo, Fe o Zn) puede dar el producto intermedio de amino (ii). La alquilación de (ii) con X<sup>2</sup>C(=O)C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Br (iii), donde X<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> como etoxi, usando condiciones de alquilación estándar puede dar un éter que puede ciclarse in situ o tras calentarse para proporcionar el derivado bicíclico (iv). Alternativamente, la acilación de la amina de (ii) con BrC=OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> Br (iii) en condiciones de acilación estándar puede dar una amida que puede ciclarse in situ o tras calentarse para proporcionar el derivado bicíclico (iv). Después de un paso opcional de *N*-alquilación para introducir R<sup>3</sup>, los compuestos (iv) pueden acoplarse con productos intermedios (v), donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido como Sn(Bu)<sub>4</sub> o Zn, en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille como se ha mencionado anteriormente para dar un derivado protegido (vi). Alternativamente, la introducción de R<sup>3</sup> mediante alquilación puede llevarse a cabo después de la formación del derivado (vi). Por ejemplo, la piridona (vi) puede alquilarse reaccionando con R<sup>3</sup>-X<sup>1</sup>, donde X<sup>1</sup> = halo (Br, Cl o I), y una base, como trietilamina, NaH o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y posteriormente desprotegerse en condiciones estándar (por ejemplo, NaOH para desprotección de tosilo y TFA para desprotección de SEM) para proporcionar compuestos de la invención (vii).

Opcionalmente, la reducción del carbonilo de (iv) con un agente reductor, como borano, seguido por alquilación con  $R^3-X^1$  y una base puede dar los compuestos de la invención (ix). Estos compuestos pueden acoplarse con (v) en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille para dar un derivado protegido que puede desprotegerse posteriormente en condiciones estándar para proporcionar los compuestos de la invención (viii).

**Esquema II**

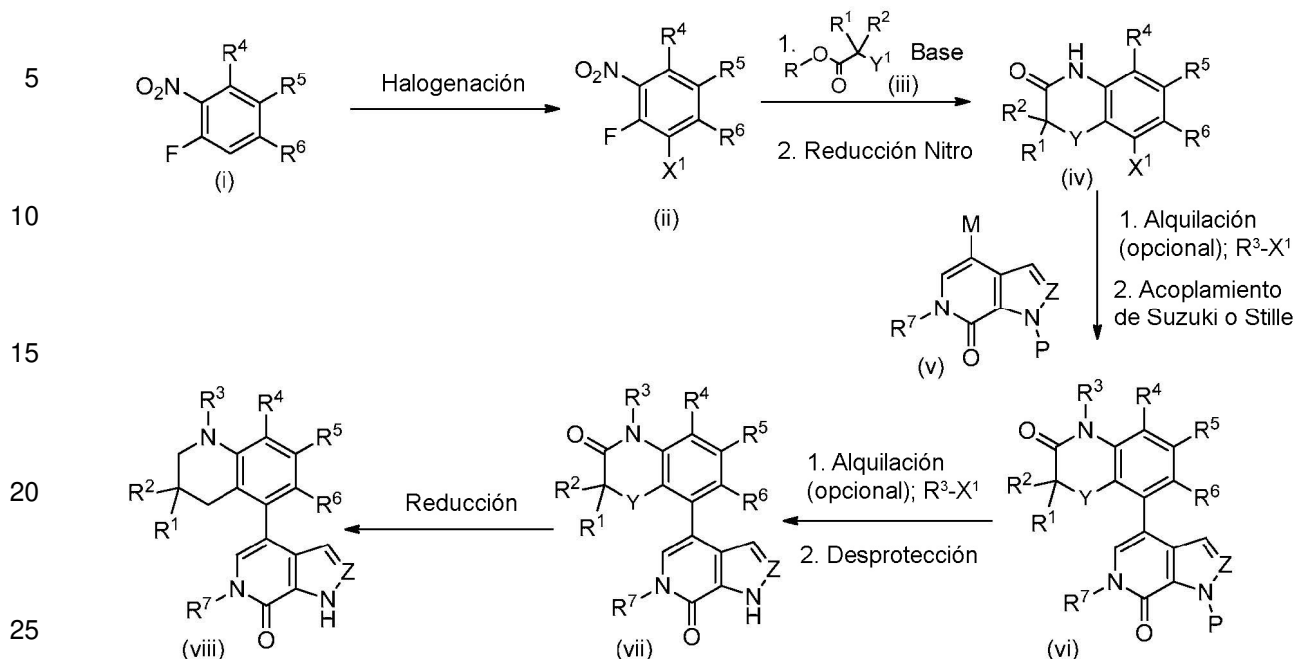


Los compuestos de la invención pueden formarse como se muestra en el **Esquema III**. El compuesto nitro (i) puede halogenarse con reactivos adecuados, como *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o  $Br_2$  o *N*-yodosuccinimida para dar un haluro donde  $X^1 = Cl, Br$  o  $I$ . La reacción de la nitro-haluro (ii) con un éster (iii), como  $RO_2CCR^1R^2-Y^1$  (donde  $R$  es alquilo  $C_{1-4}$  e  $Y^1$  es  $OH$  o  $NR^{10}$ ), puede dar un derivado nitro-intermedio que tras la reducción del grupo nitro en condiciones estándar (por ejemplo,  $Fe$  o  $Zn$ ) puede dar la amina correspondiente que puede luego ciclarse in situ o tras calentarse para proporcionar el derivado bicíclico (iv). El producto intermedio (iv) puede acoplarse a (v), donde  $M$  es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido como  $Sn(Bu)_4$  o  $Zn$ , en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille para dar un derivado protegido (vi). La piridona (vi) puede alquilarse por reacción con  $R^3-X^1$  donde  $X^1 = Br, Cl$  o  $I$  y una base, como trietilamina,  $NaH$  o  $Na_2CO_3$ . Luego la desprotección puede llevarse a cabo en condiciones estándar para proporcionar compuestos de la invención (vii).

Opcionalmente, el compuesto (iv) puede alquilarse primero con  $R^3-X^1$  y luego acoplarse a (v), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille para dar un derivado protegido (vi). Luego puede llevarse a cabo la desprotección en condiciones estándar para proporcionar compuestos de la invención (vii). La reducción del carbonilo de (vii) con un agente reductor, como el borano, puede dar los compuestos de la invención (viii).

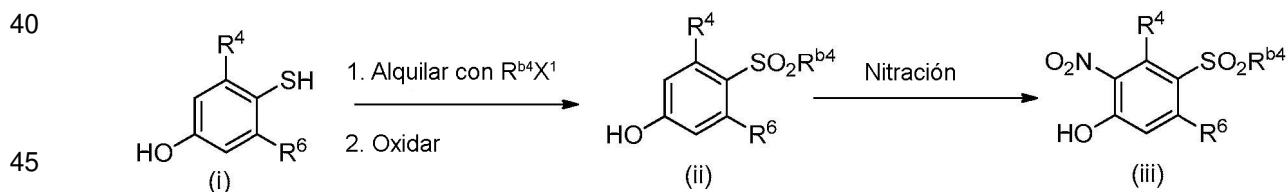


Esquema III



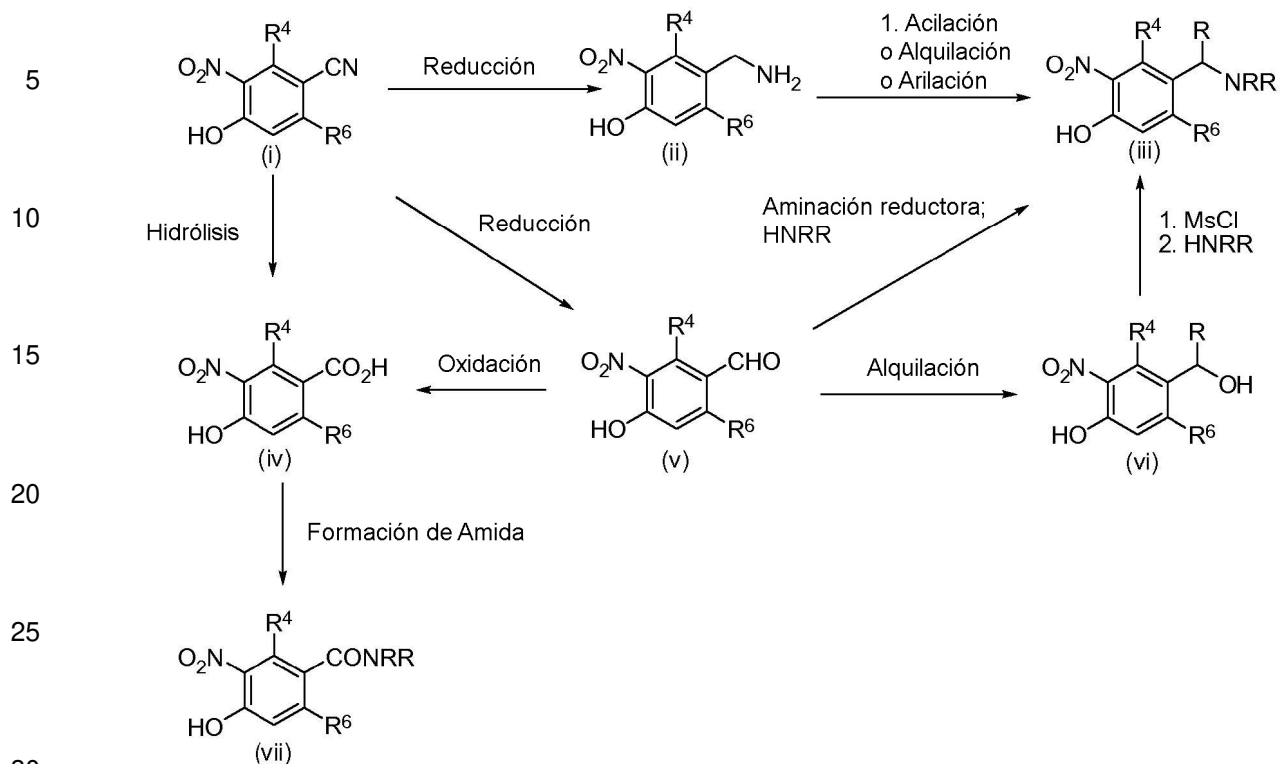
Los productos intermedios para elaborar compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema IV. Un tiofenol (i) puede alquilarse con  $R^{b4}X^1$  (donde  $X^1 = Br, Cl$  o  $I$ ) y una base, como trietilamina, NaH o  $Na_2CO_3$ ) para proporcionar un tioéter que puede oxidarse con un reactivo adecuado, como *m*CPBA o  $H_2O_2$  o dioxirano, para dar el sulfóxido que puede oxidarse adicionalmente con un oxidante, como *m*CPBA o  $H_2O_2$  o dioxirano, para dar una sulfona (ii). La sulfona (ii) puede nitrarse en condiciones estándar (por ejemplo,  $HNO_3$  con o sin catalizador de Fe o  $H_2SO_4$ ) para dar un nitrofenol (iii). Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir de productos intermedios (iii) usando los métodos descritos en el Esquema II.

Esquema IV



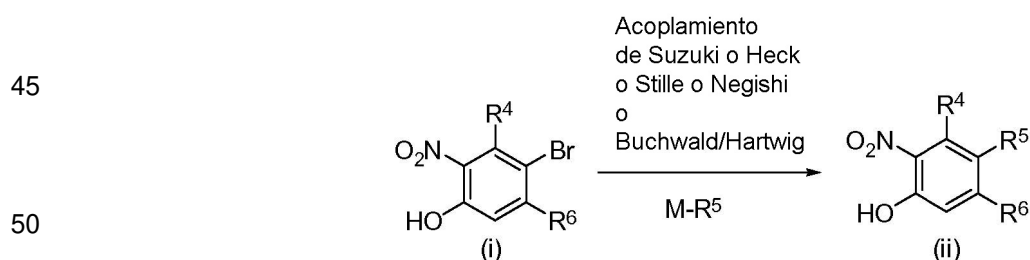
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema V. Puede reducirse un cianofenol (i) con reactivos adecuados (por ejemplo,  $LiBH_4$  o borano) para dar aminas (ii) que pueden acilarse, arilarse o alquilarse en condiciones estándar. Alternativamente, el cianofenol (i) puede reducirse a un aldehído (v) con un agente reductor, como DIBAL, y luego aminarse reductivamente en condiciones estándar (por ejemplo,  $NaCNBH_4$ , HNRR donde cada R es independientemente, por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(=O)$ (alquilo  $C_{1-6}$ ), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o derivados sustituidos de los mismos y similares) para dar un derivado amino (iii). El aldehído (v) también puede alquilarse en condiciones estándar (por ejemplo, reactivo de Grignard de fórmula  $R-MgX^1$  ( $X^1 = halo$ )) para dar un alcohol (vi) que puede convertirse en un grupo saliente, como un mesilato, y desplazarse con una amina, HNRR, para dar un derivado (iii). Además, el cianofenol (i) puede hidrolizarse a su ácido carboxílico (iv) y luego acoplarse a una amina, HNRR, usando agentes de acoplamiento de amidas estándar (por ejemplo, HBTU, HATU o EDC) para dar una amida (vii). Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir de estos derivados de nitrofenol (i-vii) usando los métodos descritos en el Esquema II.

## Esquema V



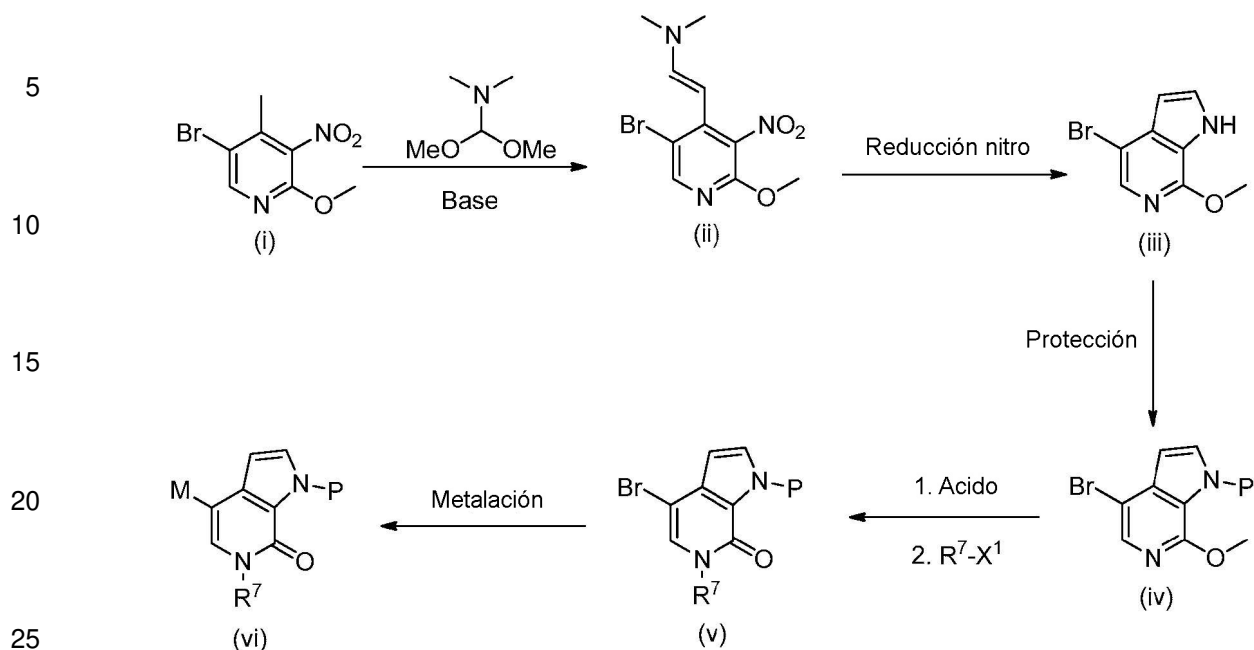
Los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el **Esquema VI**. El derivado de haluro (i) puede acoplarse a  $MR^5$ , donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido  $Sn(Bu)_4$  o  $Zn-R^5$  en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille para dar un derivado (ii).  $MR^5$  también puede ser un heterociclo que contiene amina (donde M es H y está unido al nitrógeno de amina del heterociclo  $R^5$ ) con acoplamiento al haluro de (i) realizándose calentando con una base o en condiciones de Buchwald/Hartwig (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 el derivado (ii). Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir de (ii) usando los métodos descritos en el **Esquema II**.

## Esquema VI



Los productos intermedios para preparar los compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el **Esquema VII**. El derivado de piridilo (i) puede hacerse reaccionar con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina para dar olefina (ii). La reducción del grupo nitro en condiciones estándar (por ejemplo, Fe o Zn) da un compuesto amino que puede ciclarse in situ o tras calentarse para proporcionar un derivado bicíclico (iii). El grupo amino de (iii) se puede proteger con un grupo protector P adecuado, donde por ejemplo, P es tosilo o SEM, en condiciones estándar (por ejemplo, tosilo-Cl o SEM-Cl) para dar el heterociclo protegido (iv). La hidrólisis del ácido del éter y la alquilación de la amida con  $R^7-X^1$  en condiciones estándar (donde  $X^1 = \text{halo}$ ) y una base, como trietilamina, NaH o  $Na_2CO_3$  pueden proporcionar piridona (v). La conversión del bromuro de (v) en un metal (por ejemplo, M es  $B(OR)_2$ ,  $SnR_3$ , Zn) en condiciones estándar puede dar productos intermedios (vi). Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir de (vi) usando los métodos descritos en el **Esquema I-III**. (Ver también, WO 2013/097601, p. 92),

## Esquema VII

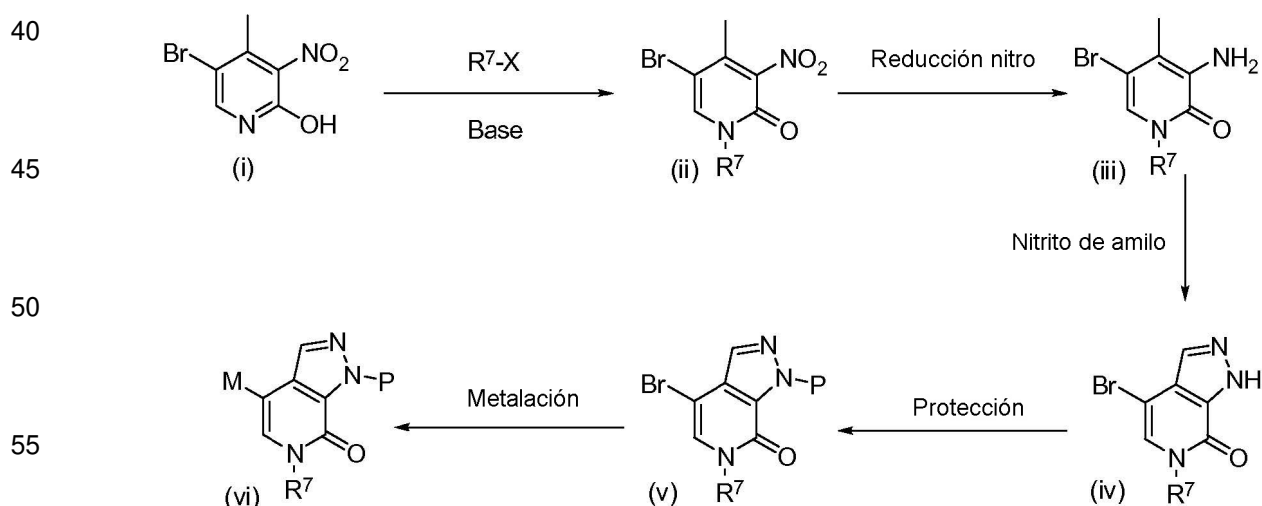


30

35

Los productos intermedios para la preparación de compuestos de la invención pueden prepararse como se muestra en el **Esquema VIII**. El derivado de piridilo (i) puede alquilarse con  $\text{R}^7\text{-X}^1$  en condiciones estándar (donde  $\text{X}^1 = \text{Br}, \text{Cl}$  o  $\text{I}$ ) y una base, como trietilamina,  $\text{NaH}$  o  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  para dar una piridona (ii). La reducción del nitro de (ii) en condiciones estándar (por ejemplo,  $\text{Fe}$  o  $\text{Zn}$ ) puede dar un compuesto amino que tras la reacción con nitrito de amilo puede ciclarse in situ o tras calentarse para proporcionar un derivado bicyclico (iv). La amina heterocíclica (iv) puede protegerse con un grupo protector adecuado en condiciones estándar (por ejemplo, tosil-Cl o SEM-Cl) para dar el heterociclo protegido (v). La conversión del bromuro (v) en un metal  $\text{M}$  (por ejemplo,  $\text{M}$  es  $\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $\text{SnR}_3$ ,  $\text{Zn}$ ) en condiciones estándar puede dar productos intermedios (vi). Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir del intermedio (vi) usando los métodos descritos en el **Esquema I-III**. (Ver también, WO 2013/097601, p. 92).

## Esquema VIII



60

65

Para la síntesis de compuestos particulares, pueden modificarse los esquemas generales descritos anteriormente. Por ejemplo, los productos o productos intermedios pueden modificarse para introducir grupos funcionales particulares. Alternativamente, los sustituyentes pueden modificarse en cualquier paso de la síntesis general por métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe 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).

Los materiales de partida, reactivos y productos intermedios cuya síntesis no se describe en la presente están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

5 Un experto en la técnica apreciará que los procesos descritos no son el medio exclusivo mediante el cual pueden sintetizarse los compuestos de la invención y que un amplio repertorio de reacciones orgánicas sintéticas está disponible para ser potencialmente empleado en la síntesis de compuestos de la invención. El experto en la técnica 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 bibliografía, incluyendo fuentes de referencia 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) y *Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2* (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2ª Edición, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

#### 20 *Métodos de uso*

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

Los compuestos de la invención pueden inhibir una o más de las proteínas BET BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben selectivamente una o más proteínas BET sobre otras. "Selectivo" significa que el compuesto se une a o inhibe 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 de por lo menos aproximadamente 5 veces, por lo menos aproximadamente 10 veces, por lo menos aproximadamente 20 veces, por lo menos aproximadamente 50 veces, por lo menos aproximadamente 100 veces, por lo menos aproximadamente 200 veces, por lo menos aproximadamente 500 veces o por lo menos aproximadamente 1000 veces.

Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles para tratar 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 la 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, como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeñan un papel.

Las enfermedades y afecciones tratables usando los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedad autoinmune, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias agudas, sepsis e infección viral. Las enfermedades pueden tratarse administrando a un individuo (por ejemplo, un paciente) con necesidad del tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. La presente divulgación también proporciona un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por BET. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por BET.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cánceres. Los cánceres pueden incluir, pero no están limitados a, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promieloide aguda, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, 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, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma de la parte blanda alveolar, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma

5 angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoideo atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células B, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, tumor de Brenner, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mieloide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, linfoma de células B grandes difuso, tumor neuroepitelial disembrionario, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándula endocrina, tumor de seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, fetos 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, ginandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia hematológica, hepatoblastoma, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer 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, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor de tritón maligno, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor de células germinales mediastínicas, carcinoma medular de mama, cáncer de tiroides medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor de Mulleriano mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasma de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer de tiroides papilar, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma pituitario, tumor pituitario, plasmacitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico precursor T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma primario de efusión, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rabiomioma, rabiomiosarcoma, transformación de Richter, cáncer rectal, sarcoma, schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor del estroma del cordón sexual-gonadal, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células redondas azules pequeños, 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, tecomoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células transicionales, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer vulvar, cáncer vaginal, macroglobulinemia de Waldenström, 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, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de cerebro, carcinoma, sarcoma mieloide, 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 de Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovario, tumor de pituitaria, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer rectal, sarcoma, cáncer de piel, tumor espinal, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer uterino, cáncer vaginal o tumor de Wilms.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico.

55 En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), o linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

60 Las enfermedades tratables usando los compuestos de la invención también incluyen cánceres dependientes de MYC en donde el cáncer está asociado con por lo menos una de expresión de ARN de myc o expresión de proteína de MYC. Puede identificarse a un paciente para dicho tratamiento determinando la expresión de ARN de myc o la expresión de proteína de MYC en el tejido o las células cancerosas.

65 Las enfermedades que pueden tratarse con compuestos de la invención también incluyen trastornos proliferativos no cancerosos. Los ejemplos de trastornos proliferativos que pueden tratarse incluyen, pero no están limitados a, 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 las cuerdas vocales, pólipos y quistes, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piógeno y síndrome de poliposis juvenil.

5 Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen afecciones inflamatorias y autoinmunes crónicas. 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 satópica, alopecia autoinmune, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, hipopituitarismo autoinmune, enfermedad poliglandular autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedades de piel bullosa, 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-Barré, 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, escleracierma, esclerodermia, sinusitis, enfermedad de Sjogren, sepsis, shock séptico, 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.

10 Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen enfermedades y afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas como sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico, 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 gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.

15 Otras enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la invención 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 pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones como infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, 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 la invención están indicados para el tratamiento de infecciones por virus del papiloma humano de piel o epitelios cervicales.

20 Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la invención también incluyen afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión. Los ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no están limitados a, afecciones como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (accidente cerebrovascular), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de bypass de arteria coronaria, procedimientos de bypass cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de extremidades periféricas.

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

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

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

40 Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar enfermedades cardíacas como insuficiencia cardíaca.

45

Como se usa en la presente, el término "contacto" se refiere a la unión de fracciones indicadas 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 humano, que tiene una proteína BET, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína BET.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, frenando un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o 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.

Como se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a 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.

#### *Terapias de combinación*

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención 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 metiltransferasas, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia médica 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, alretamina, 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, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, goserelin acetato, histrelin acetato, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona fenpropionato, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ruxolitinib.

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

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

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

25 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de un antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios incluyendo antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglicósidos como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas 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 azalida.

35 Otros ejemplos de agentes, uno o más de los cuales también puede combinarse con un compuesto proporcionado incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer 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 glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio como un corticosteroide, como dexametasona o prednisona, un bloqueador de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, incluyendo agentes inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente anti-Parkinson; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares como un betabloqueante, un inhibidor de ACE, 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 sanguíneos como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia como la gammaglobulina.

50 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de JAK quinasas (por ejemplo, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib, TG101348, o un inhibidor selectivo de la quinasa JAK1), un inhibidor de la quinasa Pim (incluyendo los inhibidores de uno o más de PIM1, PIM2 y PIM3), un inhibidor de PI3 quinasa incluyendo inhibidores de PI3K-delta selectivos y de PI3K de amplio espectro, un inhibidor de MEK, un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, un inhibidor de b-RAF, un inhibidor de mTOR, un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib), un inhibidor de HDAC (por ejemplo, panobinostat, vorinostat), un inhibidor de ADN metil transferasa, dexametasona, melfalan o un inmunomodulador (por ejemplo, lenolidomida, pomalidomida).

60 *Formulación, formas de dosificación y administración*

65 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse 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 (incluyendo las membranas



transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o 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, espráis, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares.

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 portadores (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador 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, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. 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 mesh.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticulados) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver la Solicitud Internacional. N<sup>o</sup> WO 2002/000196.

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 como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones 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.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), 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, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo 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.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación 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 tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, 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.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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 como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito con anterioridad. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede conectarse a una máscara facial 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.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden estar basadas en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilsteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, por lo menos aproximadamente 0,25, por lo menos aproximadamente 0,5, por lo menos aproximadamente 1, por lo menos aproximadamente 2 o por lo menos aproximadamente un 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse 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.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del practicante clínico tratante, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

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 combinándose con un portador 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 preferible de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza 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 la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal 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 dosificación dependa de variables 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 eficaces pueden

extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

5 Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales como un agente quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se han enumerado anteriormente.

#### *Compuestos marcados y métodos de ensayo*

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de obtención de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar proteínas BET en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar ligandos de proteínas BET mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de proteínas BET que contienen tales compuestos marcados.

15 La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente marcado" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a,  $^3\text{H}$  (también escrito como T de 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 presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado *in vitro* de proteínas BET y ensayos de competición, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  o  $^{35}\text{S}$  generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de obtención de imágenes por radio serán generalmente más útiles  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

20 Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

25 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 técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

30 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 monitorizando su variación de concentración cuando entra en contacto con la proteína BET, haciendo un seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse para su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína BET (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, 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. Al contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar se marca y los compuestos de prueba no se marcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se monitoriza para evaluar la competición entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

35 La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos eran inhibidores de una o más proteínas BET como se describe a continuación.

#### EJEMPLOS

40 Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. Las purificaciones preparativas por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en bibliografía. Ver, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida espectrometría de masas (LCMS) analítica para análisis de pureza en las siguientes condiciones: instrumento; Agilent 1100 series, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 2.1 x 50 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025% en agua y

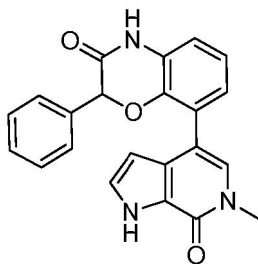
fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con caudal de 2.0 ml/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (RP-HPLC) típicas son las siguientes:

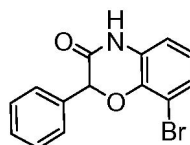
pH = 2 purificaciones: columna Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 µm, de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, el caudal usado con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

pH = 10 purificaciones: columna Waters XBridge C<sub>18</sub> 5 µm, de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15% de NH<sub>4</sub>OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el Protocolo de Optimización de Método Específico del Compuesto como se describe en la bibliografía [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, el caudal usado con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

### Ejemplo 1. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

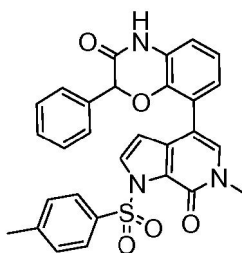


#### Paso 1. 8-bromo-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



Se combinaron 2-amino-6-bromofenol (0,10 g, 0,53 mmol) (Frinton N° de cat. FR-2404) y éster metílico de ácido α-bromo-bencenoacético (0,084 ml, 0,53 mmol) (Aldrich N° de cat. 365270) con N-metilpirrolidinona (2,0 ml) y 1, 8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (0,080 ml, 0,53 mmol) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 140° C en el microondas durante 5 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió luego, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio 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 para proporcionar 8-bromo-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un semisólido (0,1 g, 60%). LCMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 304.0, 306.0; encontrado: 303.8, 305.8.

#### Paso 2. 8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



Se combinó 8-bromo-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,02 g, 0,06 mmol) con 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (0,028 g,

0,066 mmol) (WO2013097601, p. 92) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 ml) y carbonato de potasio (0,018 g, 0,13 mmol) en agua (0,50 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,005 g, 0,006 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100° C durante 2 h. La mezcla se enfrió 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 proporcionar 8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,025 g, 83%) como un aceite oscuro. LCMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 526.1; encontrado: 526.1.

10 **Paso 3. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

Se disolvió 8-{6-Metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en una mezcla de etanol (3,0 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,0 ml) y se calentó a 80° C en un baño de aceite durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se acidificó con ácido trifluoroacético (TFA). 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 proporcionar el producto del título como un sólido amorfo blanquecino (25 mg). LCMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 372.1; encontrado: 372.1. 1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.98 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.5, 6.4, 3.9 Hz, 5H), 7.17 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 3H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.47 (s, 3H).

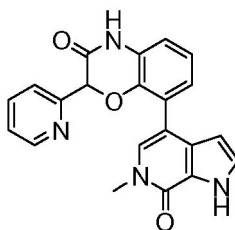
20 **Ejemplos 2-4.**

Los compuestos del Ejemplo 2-4 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 1 a continuación.

25 **Tabla 1**

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	Procedimiento Sintético
2	2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	<i>i</i> -Prop	Ej. Nº 1
3	2-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	Me	Ej. Nº 1
4	2-etil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	Et	Ej. Nº 1

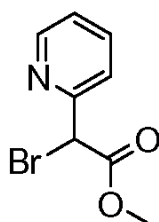
50 **Ejemplo 5. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato**



60 **Paso 1. Bromo(piridin-2-il)acetato de metilo**

65

5

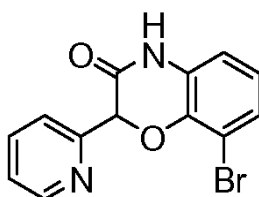


10 Se añadió peróxido de benzoilo (80 mg, 0,3 mmol) en una porción a una solución de 2-piridilacetato de metilo (500 mg, 3 mmol) (Aldrich N° de cat. M78305) y *N*-bromosuccinimida (600 mg, 3 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml). La reacción se calentó a 100° C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos. El solvente se evaporó para proporcionar bromo(piridin-2-il)acetato de metilo como un semisólido amarillo oscuro. LCMS calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 229.9, 231.9; encontrado= 229.9, 231.8.

15

*Paso 2. 8-bromo-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

20



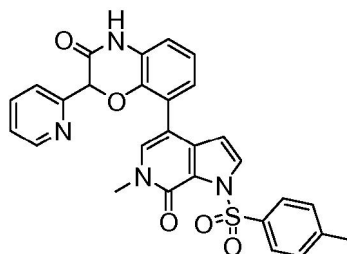
25

Se calentó una mezcla de 2-amino-6-bromofenol (100 mg, 0,5 mmol), bromo(piridin-2-il)acetato de metilo (100 mg, 0,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (80 μl, 0,5 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (3 ml) en microondas a 140° C durante 10 min. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-bromo-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,15 g, 90 %) como producto bruto. LCMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 304.9 306.9; encontrado= 305.0, 307.0.

30

*Paso 3. 2,2,2-trifluoroacetato de 8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

35



40

45

Se disolvieron 8-bromo-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (15 mg, 0,049 mmol) y 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (25 mg, 0,059 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato de potasio (10 mg, 0,07 mmol) en agua (0,8 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5 mg, 0,006 mmol). La reacción se calentó a 100° C durante 4 h, se dejó enfriar y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto se purificó en HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido blanco (0,015 g, 58%). LCMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=527.1; encontrado 527.1.

50

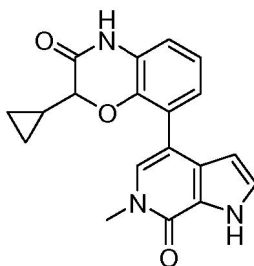
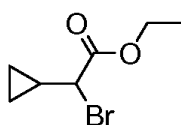
55

*Paso 4. 2,2,2-trifluoroacetato de 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

60

Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 0,015 g, 0,028 mmol) en una mezcla de etanol (2 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml) y se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se purificó sin tratamiento por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (0,004 g, 30%). LCMS calculado 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=373.0.

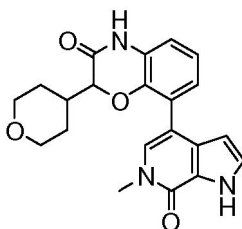
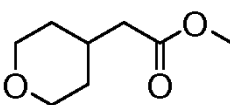
65

**Ejemplo 6. 2-ciclopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona****Paso 1. bromo(ciclopropil)acetato de etilo**

Se añadió cloruro de tionilo (0,46 ml, 6,3 mmol) gota a gota a una solución de ácido ciclopropilacético (0,5 g, 5 mmol) (Oakwood N° de cat. 003710) en 1,2-dicloroetano (5,2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el que se añadieron sucesivamente *N*-bromosuccinimida (1,12 g, 6,27 mmol) y bromuro de hidrógeno (2  $\mu$ l, 0,04 mmol) (solución acuosa al 48%). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de la reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se añadió etanol (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla de la reacción se concentró luego para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en tetracloruro de carbono y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se concentró para proporcionar bromo(ciclopropil)acetato de etilo (0,70 g, 70%) como un aceite.

**Paso 2. 2-ciclopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona**

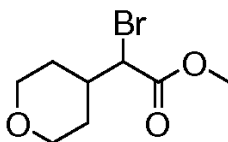
Usando métodos similares al Ejemplo 5, pero usando bromo(ciclopropil)acetato de etilo, el compuesto del título se preparó y purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2-ciclopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido amorfo blanco (0,007 g, 40%). LCMS calculado para  $C_{19}H_{18}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=336.1; encontrado=336.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.68 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 6.92 (d, J=3.5 Hz, 2H), 6.66 (d, J=4.6 Hz, 2H), 6.55 (q, J=4.7, 4.1 Hz, 1H), 5.83 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 0.82 (ddt, J=13.0, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.21 (t, J=9.2 Hz, 1H), 0.14–0.05 (m, 3H).

**Ejemplo 7. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona****Paso 1. tetrahydro-2H-piran-4-ilacetato de metilo**

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido tetrahydro-2H-piran-4-ilacético (500 mg, 3 mmol) (Combi Blocks N° de cat. AM-1005) y ácido sulfúrico (20  $\mu$ l, 0,4 mmol) en metanol (10  $\mu$ l) durante 12 h. La mezcla se enfrió luego y se

concentró para eliminar el metanol. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó y se concentró para proporcionar tetrahidro-2H-piran-4-ilacetato de metilo (510 mg, 100%) como un producto bruto.

5 **Paso 2. bromo(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo**



10

15 Se añadió gota a gota *n*-butillitio en hexanos 1,6 M (2 ml, 3 mmol) a una solución de *N,N'*-diisopropiletilamina (0,6 ml, 3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos y luego se añadió a una solución fría de tetrahidro-2H-piran-4-acetato de metilo (500 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, seguido de la adición de clorotrimetilsilano (0,4 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a -78° C y se añadió *N*-bromosuccinimida (0,6 g, 3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y los sólidos se lavaron con éter etílico. La solución orgánica se concentró para dar bromo tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo bruto como un aceite (0,30 g, 40%).

20

25 **Paso 3. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

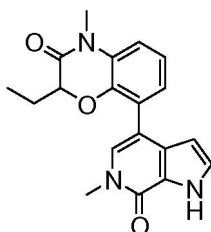
25

Usando métodos similares al Ejemplo 5, pero usando bromo(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo, el compuesto del título se preparó como un sólido amorfo blanco (0,008 g, 40%). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=380.1; encontrado=380.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.25 (d, J=3.9 Hz, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J=6.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 4.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.73 (t, J=10.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 4H).

30

**Ejemplo 8. 2-etil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

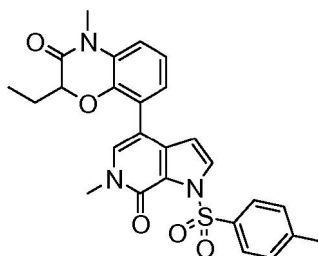
35



40

45 **Paso 1. 2-etil-4-metil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridina-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

45



50

55

60 Se disolvió 2-etil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (20 mg, 0,04 mmol) del Ejemplo 4 se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (2 mg, 0,08 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (4 µl, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de la reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 2-etil-4-metil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un vidrio (20 mg, 100%). LCMS calculado

65



para  $C_{26}H_{26}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=492.1; encontrado=491.9.

*Paso 2. 2-etil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

5 Se disolvió 2-etil-4-metil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona bruto (20 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de etanol (2 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml), y la mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se purificó luego sin tratamiento previo en LC-MS preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo  
10 tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2-etil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido blanco (6 mg, 40%). LCMS calculado para  $C_{19}H_{20}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=338.1; encontrado=338.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 7.24 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.19-7.03 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (dd, J=8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.81 (dd, J=11.5, 7.2 Hz, 1H), 1.65 (dt, J=14.4, 7.6 Hz, 1H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 9. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-4H)-ona**



*Paso 1. 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



40 Se combinaron 2-amino-6-bromo-4-metoxifenol (0,1 g, 0,4 mmol) (Aldrich N° de cat. 653705) y 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (0,11 ml, 0,69 mmol) (Alpha N° de cat. B22525) en *N*-metilpirrolidinona (1,0 ml) con 1, 8-diazabicyclo[5.4.0] ndec-7-eno (0,14 ml, 0,92 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de la reacción se calentó a 140° C en un microondas durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un semisólido (0,03 g, 30%). LCMS calculado para  $C_{12}H_{15}BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=300.1, 302.1; encontrado=300.0, 302.0.

45 *Paso 2. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



60 Se combinó 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,03 g, 0,1 mmol) con 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (0,043 g, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y carbonato de potasio (0,031 g, 0,22 mmol) en agua (0,84 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,009 g, 0,01 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100° C durante 2 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con

65

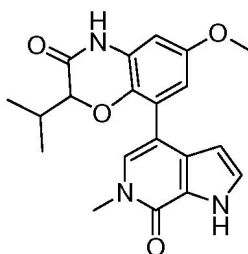
salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2-isopropil-6-metoxi-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un aceite oscuro (0,03 g, 60%). LCMS calculado para  $C_{27}H_{28}N_3O_6S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=522.1; encontrado=522.1.

5 **Paso 3. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

10 Se disolvió 2-isopropil-6-metoxi-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,03 g, 0,06 mol) se disolvió en una mezcla de etanol (5,1 ml) e hidróxido de sodio 1.0 M en agua (1,7 ml) y se calentó a 80° C en un baño de aceite durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se acidificó con TFA. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (0,02 g, 50%). LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368.1; encontrado=368.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.57 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, J=11.7, 6.8 Hz, 6H).

**Ejemplo 9A. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (Enantiómero 1)**

20 **Ejemplo 9B. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 2)**

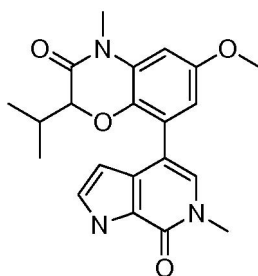


35 Los enantiómeros del Ejemplo 9 se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones de separación quiral: Columna: Chiralpak IA C-2 5 μm, 21, 2x250 mm; Fase móvil: 30% EtOH/Hexanos; condición de gradiente: isocrático a 14 ml/min; Carga: 1,0 mg en 900 μl; tiempo de ejecución: 17 min; tiempos pico: 11,0 y 14,4 min.

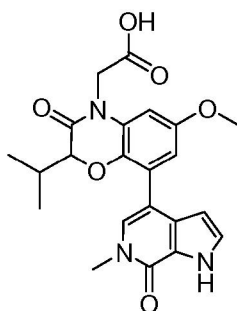
40 Ejemplo 9A, Pico 1 como un residuo sólido (11,0 min). LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368.1; encontrado=368.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.57 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, J=11.7, 6.8 Hz, 6H).

45 Ejemplo 9B, Pico 2 como un residuo sólido (14,4). LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368.1; encontrado=368.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.57 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 1H), 0.80 (dd, J=11.7, 6.8 Hz, 6H).

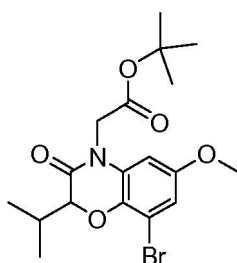
50 **Ejemplo 10. 2-isopropil-6-metoxi-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



65 El compuesto del Ejemplo 10 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 8. LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup>: 382.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 7.27 (d, J=4.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.19 (bs, 1H), 4.32 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.77 (dd, J=15.1, 6.8 Hz, 6H).

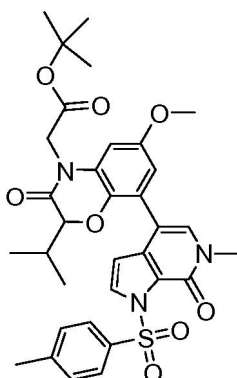
**Ejemplo 11. Ácido [2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]acético**

*Paso 1. (8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo*



Se disolvió 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,15 g, 0,50 mmol) del Ejemplo 10 en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml, 26 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (0,024 g, 0,60 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió ácido acético, bromo-, 1,1-dimetiletil éster (0,11 ml, 0,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió luego con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el producto bruto como un semisólido. El producto bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar (8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo como un vidrio (0,15 g, 95%). LCMS calculado para  $C_{18}H_{25}BrNO_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=414.1, 416.1; encontrado=358.1, 360.1 (M+H-t-butilo).

*Paso 2. (2-isopropil-6-metoxi-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo*



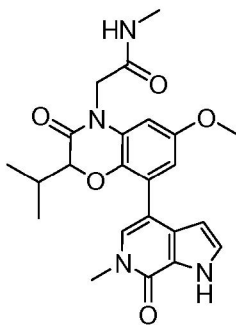
Se combinó (8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo (0,030 g, 0,072 mmol) con 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolol[2,3-c]piridin-7-ona (0,031 g, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y carbonato de potasio (0,022 g, 0,16 mmol) en agua (0,61 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1: 1) (0,006 g, 0,008 mmol). La mezcla de la reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió luego 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 proporcionar (2-isopropil-6-metoxi-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo como un aceite oscuro (0,04 g, 85%). LCMS calculado para  $C_{33}H_{38}N_3O_8S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=636.2; encontrado=636.2.

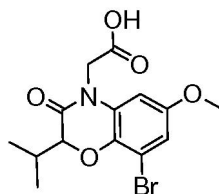
**Paso 3. Ácido [2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]acético**

Se disolvió (2-isopropil-6-metoxi-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo (0,04 g, 0,06 mmol) en etanol (3,7 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,2 ml). La mezcla se calentó a 80° C en un baño de aceite durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con TFA. 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 proporcionar el producto del título como un sólido amorfo blanquecino (0,02 g, 65%). LCMS calculado para  $C_{22}H_{24}N_3O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426.1; encontrado=426.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 6.66 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.13 (dd, J=12.3, 6.5 Hz, 1H), 0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J 6.7 Hz, 3H).

**Ejemplo 12. 2-[2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]-N-metilacetamida**

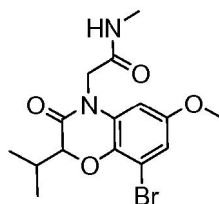


**Paso 1. Ácido 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acético**



Se disolvió 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acetato de terc-butilo (0,190 g, 0,459 mmol) del Ejemplo 11 en cloruro de metileno (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acético bruto (0,163 g, 100%) como un aceite. LCMS calculado para  $C_{14}H_{17}BrNO_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=358.1, 360.1; encontrado=358.0, 360.0.

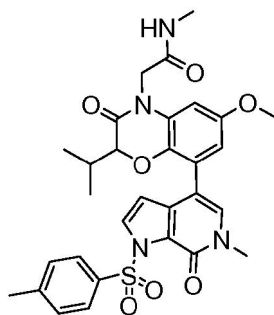
**Paso 2. 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida**



Se disolvió ácido 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)acético (0,05 g, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y se añadieron metilamina 2.0 M en metanol (0,35 ml, 0,70 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,064 g, 0,17 mmol) (Oakwood N° de cat. 023926). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se repartió entre acetato de

etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida bruta como un aceite (0,05 g, 100%). LCMS calculado para  $C_{15}H_{20}BrN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=371.1, 373.1; encontrado=371.0, 373.0.

**Paso 3.** 2-(2-isopropil-6-metoxi-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-7,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida



Se combinó 2-(8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida (0,027 g, 0,072 mmol) con 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (0,031 g, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y carbonato de potasio (0,022 g, 0,16 mmol) en agua (0,61 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,006 g, 0,008 mmol). La mezcla de la reacción se calentó luego en un tubo sellado a 100° C durante 1 h, se enfrió 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 proporcionar 2-(2-isopropil-6-metoxi-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida bruta como un aceite oscuro (0,035 g, 83%). LCMS calculado para  $C_{30}H_{33}N_4O_7S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=593.1; encontrado=593.2.

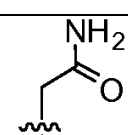
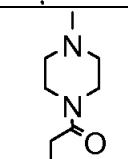
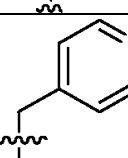
**Paso 4.** 2-[2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]-N-metilacetamida

Se disolvió 2-(2-isopropil-6-metoxi-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-metilacetamida (0,035 g, 0,059 mmol) en una mezcla de etanol (3,7 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,2 ml) y se calentó a 80° C en un baño de aceite durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se acidificó con TFA. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo en un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (0,015 g, 47%). LCMS calculado para  $C_{23}H_{27}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=439.1; encontrado=439.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 1H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.63 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=11.9, 6.9 Hz, 1H), 0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.7 Hz, 3H).

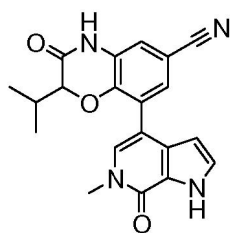
### Ejemplos 13-16.

Los compuestos de los Ejemplos 13-16 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 2 a continuación.

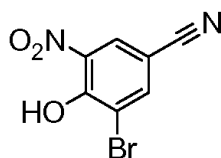
Tabla 2

Ej. Nº	Nombre	R <sup>3</sup>	Procedimiento Sintético
13	2-[2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il] acetamida		Ej. Nº 12
14	2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		Ej. Nº 12
15	2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		Ej. Nº 8
16	2,4-diisopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	<i>i</i> -Prop	Ej. Nº 8

**Ejemplo 17. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo**



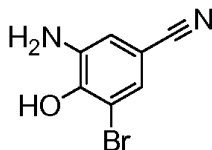
*Paso 1. 3-bromo-4-hidroxi-5-nitrobenzonitrilo*



Se añadió bromo (500 mg, 3 mmol) a una mezcla de 4-hidroxi-3-nitrobenzonitrilo (500 mg, 3 mmol) (Aldrich Nº de cat. 344575), cloruro férrico (100 mg, 0,9 mmol) y ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se calentó a 50° C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). Se formó lentamente un precipitado, se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener 3-bromo-4-hidroxi-5-nitrobenzonitrilo (0,50 g, 70%) como un sólido amarillo. LCMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z=242.9, 244.9; encontrado=242.9, 244.9.

## Paso 2. 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzonitrilo

5



10 Se añadieron limaduras de hierro (300 mg, 5 mmol) a una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-5-nitrobenzonitrilo (400 mg, 2 mmol) en ácido acético (20 ml). La mezcla se desgasificó luego con nitrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró para eliminar el ácido acético, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado acuoso. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzonitrilo bruto como un sólido oscuro (250 mg, 70%). LCMS calculado para  $C_7H_6BrN_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=212.9, 214.9$ ; encontrado= $212.9, 214.9$ .

15

## Paso 3. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

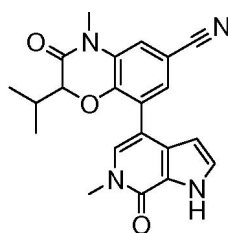
20 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzonitrilo, el compuesto del título se preparó y purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo como un sólido amorfo blanco (0,007 g, 40%). LCMS calculado para  $C_{20}H_{19}N_4O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=363.1$ ; encontrado= $363.0$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.06 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 4.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 0.78 (dd, J=6.8, 3.9 Hz, 6H).

25

30

**Ejemplo 18. 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo**

30

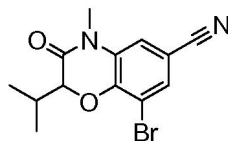


35

40

## Paso 1. 8-bromo-2-isopropil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

45



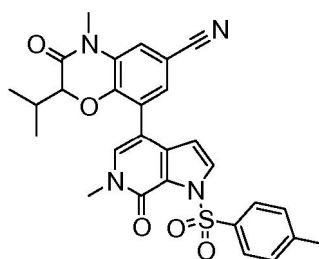
50 Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (2 mg, 0,07 mmol) a una mezcla de 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo (20 mg, 0,07 mmol) del Ejemplo 17, en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 minutos, se añadió yoduro de metilo (5,1  $\mu$ l, 0,081 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 h adicional. La reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el 8-bromo-2-isopropil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo bruto como un vidrio (0,020 g, 100%). LCMS calculado para  $C_{13}H_{14}BrN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=309.1, 311.1$ ; encontrado= $308.9, 310.7$ .

55

## Paso 2. 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

60

65



5

10

Se disolvieron 8-bromo-2-isopropil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo (16 mg, 0,051 mmol) y 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrololo[2,3-c]piridin-7-ona (26 mg, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) con carbonato de potasio (10 mg, 0,08 mmol) en agua (0,9 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el complejo catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5 mg, 0,006 mmol) y la mezcla se calentó a 100° C durante 4 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 2-isopropil-4-metil-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo bruto como un vidrio (0,027 g, 100%). LCMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=531.1; encontrado=531.2.

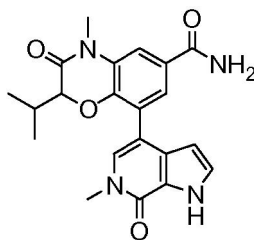
**Paso 3.** 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo

Se disolvió 2-isopropil-4-metil-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo (0,027 g, 0,051 mmol) en una mezcla de etanol (2 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml). La mezcla se calentó luego a 80° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se purificó sin tratamiento previo mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,005 g, 26%). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=377.1; encontrado=377.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 4.62 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 0.75 (d, J=6.8 Hz, 6H).

35

**Ejemplo 19. 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida**

40



45

Se disolvió 2-isopropil-4-metil-8-[6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo del Ejemplo 18 en una mezcla de etanol (2 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml). La mezcla se calentó luego a 80° C durante 4 h. La mezcla de la reacción 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,007 g, 20%). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395.1; encontrado=395.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.15 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.21 (dd, J=11.4, 6.7 Hz, 1H), 0.77 (dd, J=6.6 Hz, 6H).

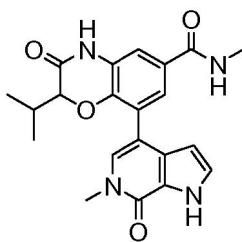
55

**Ejemplo 20. 2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida**

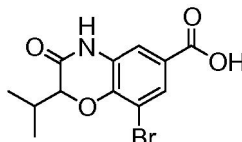
60

65



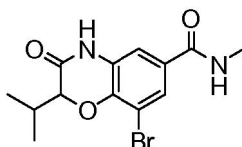


Paso 1. Ácido 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



Se calentó una solución de 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo (del Ejemplo 18, 30 mg, 0,1 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1 ml, 30 mmol) a 100<sup>o</sup> C durante 10 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se concentró al vacío, luego se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico bruto como un residuo sólido (30 mg, 100%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=314.0, 316.0; encontrado=313.9, 315.9.

Paso 2. 8-bromo-2-isopropil-N-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

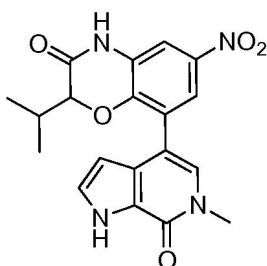


Se añadieron hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (54 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30  $\mu$ l, 0,2 mmol) a una solución de ácido 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (30 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió metilamina en etanol (3 M, 48  $\mu$ l, 0,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se repartió luego entre HCl 1 N y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar la 8-bromo-2-isopropil-N-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida bruta como un vidrio (30 mg, 90%). LCMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=327.1, 329.1; encontrado=327.0, 329.0.

Paso 3. 2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

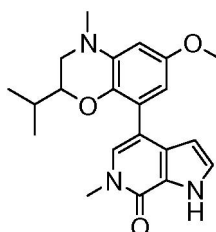
Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 8-bromo-2-isopropil-N-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida del Paso 2, se preparó el compuesto del título y se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida como un sólido amorfo blanco (5 mg, 30%). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395.1; encontrado=395.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.03 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 7.50 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49 (d, J=4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.73 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 0.79 (dd, J 6.9, 2.0 Hz, 6H).

**Ejemplo 21. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



El compuesto del Ejemplo 21 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al utilizado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 9. LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup>: 383.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.11 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.70 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 6H).

**Ejemplo 22. 4-(2-isopropil-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona**



*Paso 1. 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina*



Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo 2,0 M (Aldrich N<sup>o</sup> de cat. 194824) en tolueno (400 µl, 0,7 mmol) a una mezcla de 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0,4 mmol) del Ejemplo 9 a temperatura ambiente y luego la mezcla se calentó a 60<sup>o</sup> C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se calentó a 60<sup>o</sup> C durante 30 minutos adicionales. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina como un aceite transparente (70 mg, 70%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=286.1, 288.1; encontrado=286.0, 288.0.

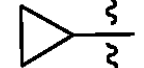
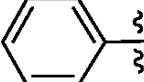
*Paso 2. 4-(2-isopropil-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridina-7-ona*

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 8, pero usando 8-bromo-2-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina del Paso 1, se preparó el compuesto del título y se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 4-(2-isopropil-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona como un sólido amorfo blanco (5 mg, 30%). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368.1; encontrado=368.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (s, 1H), 7.21 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.30 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.7 Hz, 3H).

**Ejemplos 23-24.**

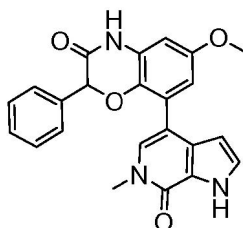
Los compuestos de los Ejemplos 23-24 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Ej. Nº	Name	R <sup>1</sup>	Procedimiento Sintético
23	2-ciclopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		Ej. Nº 6
24	6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		Ej. Nº 6

**Ejemplo 24 A. 6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 1)**

**Ejemplo 24B. 6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazina-ona (Enantiómero 2)**

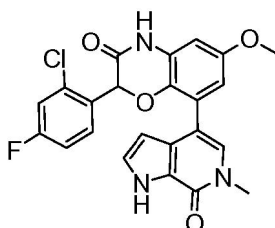


Los enantiómeros del Ejemplo 24 se separaron por HPLC quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 µm, 21.2x25 mm; Fase móvil: 30% de etanol en hexanos; Gradiente: 18 ml/min; Carga: 2 mg en 1800 µl; Tiempo de ejecución: 28 min; Tiempos de retención pico: 20,9 y 24,0 minutos.

Ejemplo 24A, Pico 1 (20,9 min) como un residuo sólido. LCMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=402.1; encontrado: 402.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.13 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

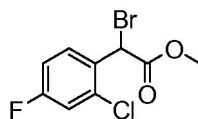
Ejemplo 24B, Pico 2 (24.0 min) como un residuo sólido. LCMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=402.1; encontrado: 402.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.13 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

**Ejemplo 25. 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



Paso 1. bromo(2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo

5



10 Se calentó una solución de (2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo (100 mg, 0.5 mmol) (Acros Organics N° de cat. 0478) y N-bromosuccinimida (90 mg, 0.5 mmol) en tetracloruro de carbono (0,7 ml) a 100° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar bromo(2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo bruto como un semi sólido amarillo claro (120 mg, 90%).

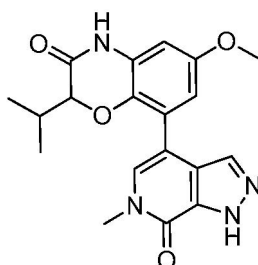
15 Paso 2. 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

20 Usando métodos similares a las condiciones en el Ejemplo 9, pero usando bromo(2-cloro-4-fluorofenil)acetato de metilo del Paso 1, se preparó el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA para proporcionar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido amorfo blanco (4 mg, 20%). LCMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z=454.1; encontrado=454.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.94 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.36-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

25

**Ejemplo 26. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

30

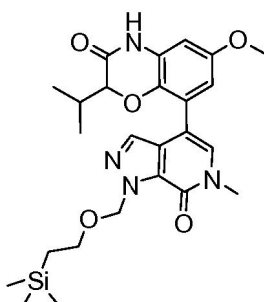


35

40 Paso 1. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

40

45



50

55 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ona (WO2013097601), se preparó el compuesto del título como un aceite. LCMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z=499.2; encontrado=499.2.

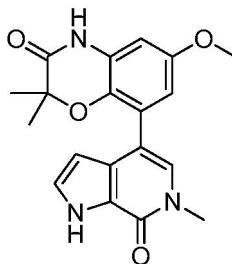
60 Paso 2. 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

60

65 Se disolvió 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en una mezcla de cloruro de metileno y TFA (2:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. Este residuo se disolvió en etanol (3 ml) e hidróxido de amonio (1 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. El producto se purificó por HPLC preparativa

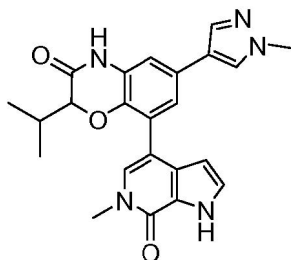
en una columna C-18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (25 mg, 42%). LCMS calculado para  $C_{19}H_{21}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=369.1; encontrado=369.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.64 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 1H), 0.76 (dd, J=6.6, 3.4 Hz, 6H).

**Ejemplo 27. 6-metoxi-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

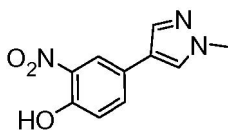


El compuesto del Ejemplo 27 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 9 para dar un sólido amorfo blanco (15 mg, 25%). LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup>: 354.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.26 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.56 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

**Ejemplo 28. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



*Paso 1. 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenol*



Se combinó 4-bromo-2-nitrofenol (1,0 g, 4,6 mmol) (Aldrich N° de cat. 309877) con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,0 mmol) (Acros Organics N° de cat. 38296) en 1,4-dioxano (20 ml) y fluoruro de cesio (1,5 g, 10 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se añadió el catalizador 4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina-dicloropaladio (2:1) (0,1 g, 0,2 mmol), y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 100° C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego 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 producir un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenol como un sólido amarillo (0,20 g, 20%). LCMS calculado para  $C_{10}H_{10}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=220.1; encontrado=220.1.

*Paso 2. 2-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrofenol*

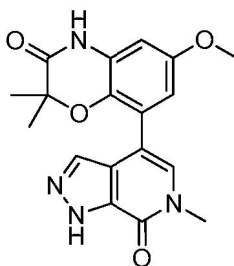


Se disolvió 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenol (0,10 g, 0,46 mmol) en ácido acético (3,9 ml) y se añadió cloruro férrico (0,01 g, 0,09 mmol) en agua (0,56 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente seguido de la adición de bromo (0,073 g, 0,46 mmol) en ácido acético (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua para producir una lechada. Esta lechada se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 2-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrofenol como un semisólido (0,12 g, 85%) LCMS calculado para  $C_{10}H_9BrN_3O_3(M+H)^+$ :  $m/z=298.1, 300.1$ ; encontrado=297.9, 299.9.

**Paso 3. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

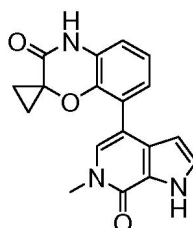
Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 2-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-nitrofenol del Paso 2, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (18 mg, 30%). LCMS calculado para  $CC_{23}H_{24}N_5O_3(M+H)^+$ :  $m/z=418.2$ ; encontrado=418.2.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.38 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 1H), 0.87-0.73 (m, 6H).

**Ejemplo 29. 6-metoxi-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

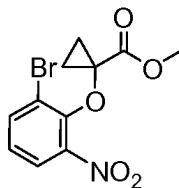


El compuesto del Ejemplo 29 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 9 y 26 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (22 mg, 37%). LCMS encontrado ( $M+H$ ) $^+$ : 355.1.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

**Ejemplo 30. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona**



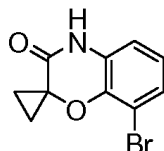
**Paso 1. 1-(2-bromo-6-nitrofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo**



Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (22 mg, 0,94 mmol) a una solución de 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metilo (40 mg, 0,4 mmol) (Acros Organics N° de cat. 3021 1) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 10 minutos, se añadieron 15-Crown-5 (5  $\mu$ l, 0,02 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (100 mg, 0,4 mmol) (Ark Pharma N° de cat. AK-35754). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

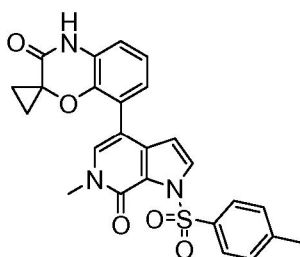
noche, luego se neutralizó con metanol (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 1-(2-bromo-6-nitrofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo como un semisólido (50 mg, 40%). LCMS calculado para  $C_{11}H_{11}BrNO_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=316.1, 318.1; encontrado=315.9, 318.0.

*Paso 2. 8-bromospiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*



Se añadió polvo de hierro (40 mg, 0,8 mmol) a una mezcla de 1-(2-bromo-6-nitrofenoxi)ciclopropanocarboxilato de metilo (50 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (20 ml) que se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a 60° C durante 2 h y posteriormente se concentró para eliminar el ácido acético. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-bromospiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona bruta (40 mg, 100%) LCMS calculado para  $C_{10}H_9BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=254.1, 256.1; encontrado=253.9, 256.0.

*Paso 3. 8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

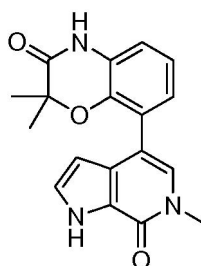


Se disolvieron 8-bromospiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona (13 mg, 0,050 mmol) y 6-metil-1-[(4-metil-fenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (26 mg, 0,060 mmol) en una mezcla de 1-butanol (4 ml) y fluoruro de cesio (26 mg, 0,17 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó luego con nitrógeno y se añadió 4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina-dicloropaladio (2:1) (20 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100° C durante 3 h. Esta mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para producir el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona como un semisólido (20 mg, 63%). LCMS calculado para  $C_{25}H_{22}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=476.1; encontrado=476.1.

*Paso 4. 8-(6-metil-7-oxo-6-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

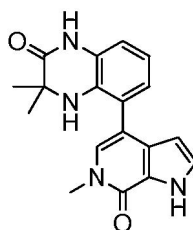
Se disolvió 8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona en una mezcla de etanol (4 ml) e hidróxido de sodio 1,0 M en agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (7 mg, 40%). LCMS calculado para  $C_{18}H_{16}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=322.1; encontrado=322.1 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.25 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.91 (dd, J=7.3, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (t, J=2.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H).

**Ejemplo 31. 2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona**

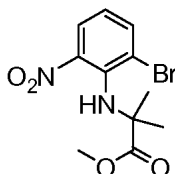


El compuesto del Ejemplo 31 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (15 mg, 25%). LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup>: 324.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.26 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.7, 3.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).

**Ejemplo 32. 3,3-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-ona**



*Paso 1. 2-[(2-bromo-6-nitrofenil)amino]-2-metilpropanoato de metilo*



Se añadió bicarbonato de sodio (70 mg, 0,83 mmol) a una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzono (100 mg, 0,4 mmol) y clorhidrato de metil 2-amino-2-metilpropanoato (90 mg, 0,6 mmol) (Aldrich N° de cat. A8754) en *N*-metilpirrolidiona (1 ml) y la solución resultante se calentó a 100° C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un residuo bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 2-[(2-bromo-6-nitrofenil)amino]-2-metilpropanoato de metilo como un semisólido (50 mg, 30%). LCMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z=317.1, 319.1; encontrado=317.0, 319.0.

*Paso 2. 3, 3-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-ona*

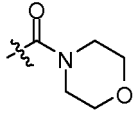
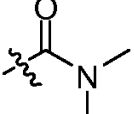
Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 30, pero usando 2-[(2-bromo-6-nitrofenil)amino]-2-metilpropanoato de metilo del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (4 mg, 20%). LCMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=323.1; encontrado=323.1.

**Ejemplos 33-34.**

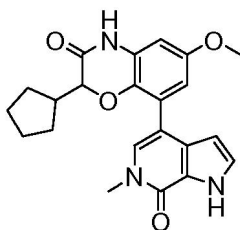
Los compuestos de los Ejemplos 33-34 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 4 a continuación.



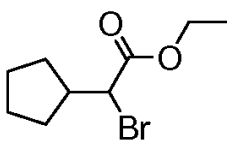
Tabla 4

Ej. Nº	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento sintético
33	2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		20
34	2-isopropil-N,N-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida		20

**Ejemplo 35. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



*Paso 1. bromo(ciclopentil)acetato de etilo*



Se añadió cloruro de tionilo (0,35 ml, 4,8 mmol) gota a gota a una solución de ácido ciclopentaneacético (0,5 g, 4 mmol) (Alfa Aesar N° de cat. A15696) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, momento en el cual se añadieron sucesivamente *N*-bromosuccinimida (850 mg, 4,8 mmol) y bromuro de hidrógeno (5 µl, 0,09 mmol) (solución acuosa al 48%). Esta mezcla se calentó luego a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se añadió etanol (5 ml, 80 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró luego para dar un residuo bruto. Este residuo se suspendió en tetracloruro de carbono, se pasó a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se concentró para proporcionar bromo(ciclopentil)acetato de etilo bruto como un aceite (0,8 g, 90%). LCMS calculada para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=235.1; encontrado=235.1.

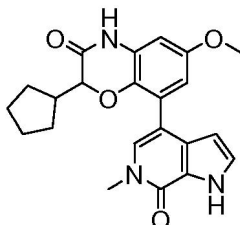
*Paso 2. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando bromo(ciclopentil)acetato de etilo del Paso 1, se preparó 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (8 mg, 40%). LCMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394.1; encontrado=394.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, J=2.9 Hz, 1H),

6.47 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.63-1.18 (m, 8H).

**Ejemplo 35A. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 1)**

**Ejemplo 35B. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 2)**

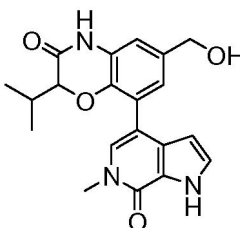


Los enantiómeros del compuesto del Ejemplo 35 se separaron por HPLC en columna quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5  $\mu$ m, 21.2x250 mm; Fase móvil: 60% de etanol en hexano; Gradiente: 18 ml/min isocrático; Carga: 1 mg en 900  $\mu$ l; Tiempo de ejecución: 11 min; Tiempos de retención: 7.7 y 8.7 minutos.

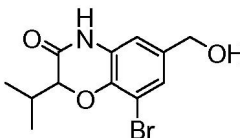
Ejemplo 35A, Pico 1 (7,7 min). LCMS calculado para  $C_{22}H_{24}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394.1; encontrado=394.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.63-1.18 (m, 8H).

Ejemplo 35B, Pico 2 (8,7 minutos). LCMS calculado para  $C_{22}H_{24}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394.1; encontrado=394.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.99 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.58 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.63-1.18 (m, 8H).

**Ejemplo 36. 6-(hidroximetil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



*Paso 1. 8-bromo-6-(hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

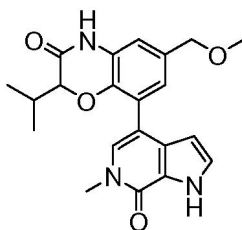


Se añadió cloroformiato de isobutilo (50  $\mu$ l, 0,38 mmol) gota a gota a una solución de ácido 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (del Ejemplo 20, 100 mg, 0.3 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) y trietilamina (53  $\mu$ l, 0,38 mmol) enfriada a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, luego se añadió a una solución agitada de tetrahidroborato de sodio (40 mg, 1 mmol) en agua (4 ml) a 0° C. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla se acidificó luego usando HCl 1 N y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-6-(hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un semisólido (80 mg, 80%). LCMS calculado para  $C_{12}H_{15}BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=300.1, 302.1; encontrado.=300.0, 302.1.

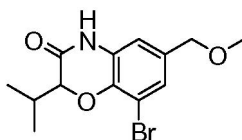
*Paso 2. 6-(hidroximetil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 8-bromo-6-(hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 2 con TFA, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (50 mg, 70%). LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368.1; encontrado=368.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 4.45 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 1H), 0.89-0.72 (m, 6H).

**Ejemplo 37. 2-isopropil-6-(metoximetil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



*Paso 1. 8-bromo-2-isopropil-6-(metoximetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



Se trató una solución de 8-bromo-6-(hidroximetil)-2-isopropil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (20 mg, 0,07 mmol) del Ejemplo 36 en metanol (2 ml, 50 mmol) con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un microondas a 90° C durante 40 minutos. Esta mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-bromo-2-isopropil-6-(metoximetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un aceite transparente (20 mg, 100%). LCMS calculado para  $C_{13}H_{17}BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=314.1, 316.1; encontrado=314.0, 316.1.

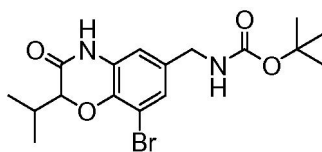
*Paso 2. 2-isopropil-6-(metoximetil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 8-bromo-2-isopropil-6-(metoximetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona del Paso 1, se preparó 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (6 mg, 30%). LCMS calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=382.1; encontrado=382.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.99 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.96 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.18 (t, J=2.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 0.82 (dd, J=15.5, 6.8 Hz, 6H).

**Ejemplo 38. 6-(aminometil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



*Paso 1. [(8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]carbamato de terc-butilo*



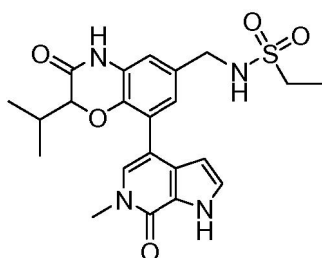
5

10 A una solución enfriada con hielo de 8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo (del Ejemplo 17, 100 mg, 0,3 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió di-terc-butildicarbonato (100 mg, 0,7 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (8 mg, 0,03 mmol), seguido de la adición en porciones de tetrahidroborato de sodio (90 mg, 2 mmol). La solución negra resultante se agitó a 0° C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se añadió *N*<sup>1</sup>-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (10 mg, 0,1 mmol), y la mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10% seguido de bicarbonato de sodio saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar [(8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]carbamato de terc-butilo como un semisólido (100 mg, 70%). LCMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=399.1, 401.1; encontrado=399.1, 401.0.

20 **Paso 2.** 6-(aminometil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

25 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando [(8-bromo-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]carbamato de terc-butilo del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna de C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (5 mg, 50%). LCMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=367.1; encontrado=367.2.

30 **Ejemplo 39.** N-[(2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]etanosulfonamida

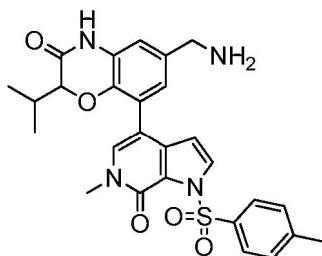


35

40

45 **Paso 1.** clorhidrato de 6-(aminometil)-2-isopropil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

45

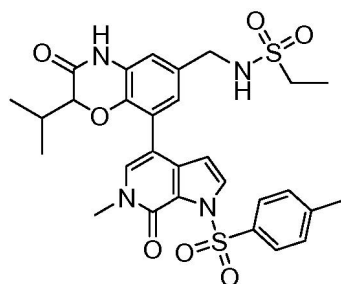


50

55

60 Se disolvió [(2-isopropil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 38 en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se concentró luego para proporcionar clorhidrato de 6-(aminometil)-2-isopropil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como una sal blanca (100 mg, 100%). LCMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=521.1; encontrado=521.2.

65 **Paso 2.** N-[(2-isopropil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]etanosulfonamida



5  
10  
15  
20

Se añadió cloruro de etanosulfonilo (4,1 mg, 0,032 mmol) a una solución de clorhidrato de 6-(aminometil)-2-isopropil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (16 mg, 0.029 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) y trietilamina (8 µl, 0,06 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó luego con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar N-[(2-isopropil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]etanosulfonamida como un semisólido (15 mg, 85%). LCMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=613.1; encontrado=613.2

*Paso 3. N-[(2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]etanosulfonamida*

25  
30  
35

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando N-[(2-isopropil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil]etanosulfonamida del Paso 2, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (6 mg, 40%). LCMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=459.1.1; encontrado=459.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.57 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.29-2.12 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.81 (dd, J=14.0, 6.8 Hz, 6H).

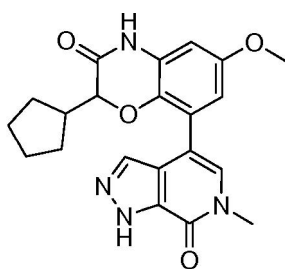
### Ejemplos 40-41.

Los compuestos de los Ejemplos 40-41 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Ej. Nº	Nombre	R <sup>5</sup>	Procedimiento Sintético
40	N-[(2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metil] acetamida		Ej. Nº 39
41	2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin- 4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida		Ej. Nº 20

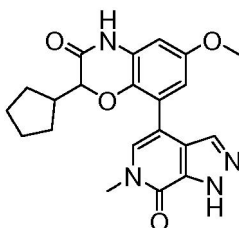
**Ejemplo 42. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazi-3(4H)-ona**



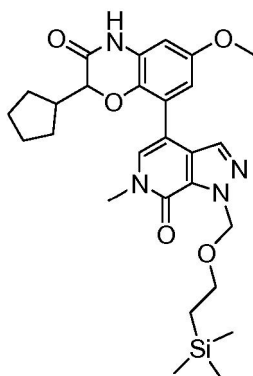
El compuesto del Ejemplo 42 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 35 y 26 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (50 mg, 50%). LCMS encontrado  $(M+H)^+ = 395.2$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 1H), 1.59-1.19 (m, 8H).

**Ejemplo 42A. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (Enantiómero 1)**

**Ejemplo 42B. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (Enantiómero 2)**



*Paso 1. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]pirido-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 42, se preparó el producto intermedio 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como una pareja de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron por HPLC en columna quiral usando las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5  $\mu$ m, 21.2x250 mm; Fase móvil: 60% de etanol en hexano; Gradiente: 18 ml/min isocrático; Carga: 1 mg en 900  $\mu$ l; Tiempo de ejecución: 7 min.; Tiempo de retención: 2.9 y 5.0 minutos.

Pico intermedio 1 (2,9 minutos). LCMS calculado para  $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$   $(M+H)^+$ :  $m/z=525.1$ ; encontrado=525.2.

Pico intermedio 2 (5.0 minutos). LCMS calculado para  $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$   $(M+H)^+$ :  $m/z=525.1$ ; encontrado=525.2.

Paso 2. 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

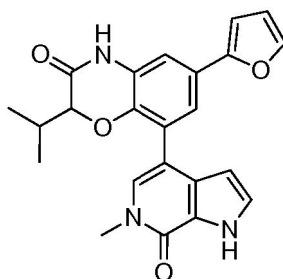
5 Usando métodos similares a las condiciones en el Ejemplo 42, pero usando los enantiómeros purificados del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino.

10 Ejemplo 42A. Pico 1. LCMS calculado para  $C_{21}H_{23}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395.1; encontrado=395.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 1H), 1.59-1.19 (m, 8H).

15 Ejemplo 42B. Pico 2. LCMS calculado para  $C_{21}H_{23}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395.1; encontrado=395.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.44 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 1H), 1.59-1.19 (m, 8H).

**Ejemplo 43. 6-(2-furil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

20



25

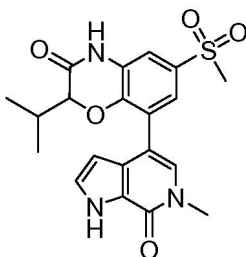
30

El compuesto del Ejemplo 43 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (15 mg, 25%). LCMS encontrado <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.22 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J=20.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.38 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H).

35

**Ejemplo 44. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

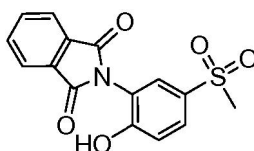
40



45

50 Paso 1. 2-[2-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

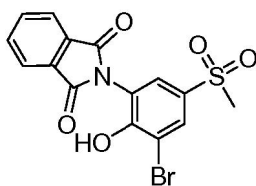
55



Se añadió anhídrido ftálico (1,7 g, 12 mmol) a una solución de 2-amino-4-(metilsulfonil)fenol (2,0 g, 11 mmol) (TCI N° de cat. A2198) en ácido acético (40,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 120° C durante 18 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (150 ml), donde lentamente se formó un precipitado. Los sólidos se recogieron y se secaron para proporcionar 2-[2-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona como un sólido cristalino de color tostado (3,0 g, 80%). LCMS calculado para  $C_{15}H_{12}NO_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=318.1; encontrado=318.0.

60

65 Paso 2. 2-[3-bromo-2-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

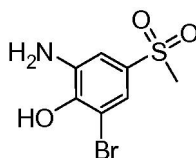


5

10 Se añadió lentamente bromo (0,52 ml, 10 mmol) en ácido acético (2 ml) a una solución de 2-[2-hidroxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,2 g, 10 mmol) en ácido acético (160 ml) y cloruro férrico (0,3 g, 2 mmol) en agua (32 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h y luego se diluyó con agua para producir una lechada. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 2-[3-bromo-2-hidroxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona como un polvo blanquecino (3,1 g, 78%). LCMS calculado para  $C_{15}H_{11}BrNO_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=396.1, 398.1; encontrado=396.0, 398.0.

15

Paso 3. 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol



20

25 Se añadió hidrazina (0,48 ml, 15 mmol) a una solución de 2-[3-bromo-2-hidroxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,0 g, 7,6 mmol) en etanol (150 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, formando una lechada. La mezcla se calentó luego a 100° C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el licor madre se concentró al vacío para producir un residuo semisólido. Este residuo se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se concentró para proporcionar 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol como un aceite viscoso (1,8 g, 90%). LCMS calculado para  $C_7H_9BrNO_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=266.1, 268.1; encontrado=265.9, 267.9.

30

35 Paso 4. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona

35

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (55 mg, 68%). LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=416.1; encontrado=416.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J=2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.7 Hz, 6H).

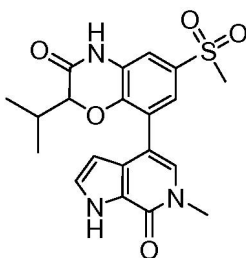
40

45 **Ejemplo 44A. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

45

50 **Ejemplo 44B. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

50



55

60

Los enantiómeros del compuesto del Ejemplo 44 se separaron mediante cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: fenomenex Lux Cellulose C-4, 5 μm, 21, 2x250 mm; Fase móvil: 80% de EtOH/Hexanos; Condición del gradiente: isocrático a 18 ml/min; Carga: 1,5 mg en 900 μl; Tiempo de ejecución: 17 min; Tiempos de retención pico: 11.6 y 14.8 min.

65



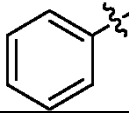
Ejemplo 44A. Pico 1 (1 1.6 min) como un residuo sólido. LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=416.1; encontrado=416.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J=2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 44B. Pico 2 (14.8 min) como un residuo sólido. LCMS calculado para  $C_{20}H_{22}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=416.1; encontrado=416.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (t, J=2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.7 Hz, 6H).

### Ejemplos 45-47.

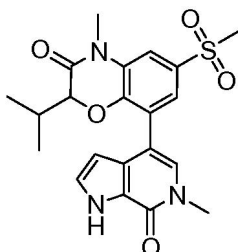
Los compuestos de los Ejemplos 45-47 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6**

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Procedimiento Sintético
45	2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	44
46	8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona		H	H	44
47	2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	<i>i</i> -Prop	H	Me	44, 8

**Ejemplo 47A. 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**

**Ejemplo 47B. 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



Los enantiómeros del compuesto del Ejemplo 47 se separaron por cromatografía en columna quiral preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 5 μm, 21, 2x250 mm; Fase móvil: 80% de EtOH/Hexanos; Condición del gradiente: isocrático a 8 ml/min; Carga: 16.0 mg en 900 μl; Tiempo de ejecución: 70 min. Tiempos de retención pico: 27,3 y 51,3 min.

Ejemplo 47 A, Pico 1 (27,3 min). LCMS calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=430.1; encontrado=430.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1H),

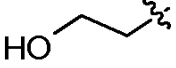
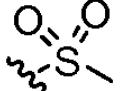
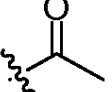
7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, J=6.7, 4.8 Hz, 6H).

Ejemplo 47B, Pico 2 (51,3 min). LCMS calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=430.1; encontrado=430.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, J=6.7, 4.8 Hz, 6H).

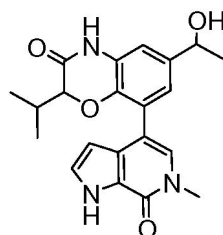
### Ejemplos 48-49.

Los compuestos de los Ejemplos 48-49 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Procedimiento Sintético
48	2-(2-hidroxi-etil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona			Ej. Nº 44
49	6-acetil-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	<i>i</i> -Prop		Ej. Nº 9

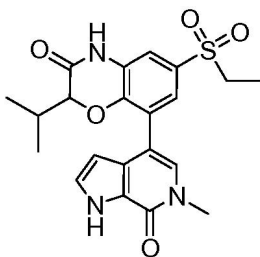
### Ejemplo 50. 6-(1-hidroxi-etil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



Se disolvió 6-acetil-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (del Ejemplo 49, 0,050 g, 0,13 mmol) en metanol (5,0 ml) a temperatura ambiente y se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,010 g, 0,26 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora y el producto se purificó sin procesamiento mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (25 mg, 50%) LCMS calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=382.1; encontrado: 382.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.93 (dd, J=5.3, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.8, 1.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.09 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.68-4.52 (m, 1H), 4.30 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.76 (dd, J=12.5, 6.8 Hz, 6H).

### Ejemplo 51. 6-(etilsulfonyl)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

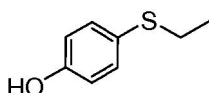
5



10

Paso 1. 4-(etiltio)fenol

15



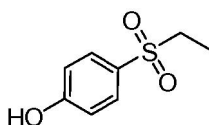
20

Se disolvió 4-mercaptofenol (0,5 g, 4 mmol) (Aldrich N° de cat. 559938-5) en acetona (10,0 ml) y se añadieron carbonato de potasio (0,684 g, 4,95 mmol) y yodoetano (0,396 ml, 4,95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La capa orgánica se concentró al vacío para producir un aceite amarillo. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 4-(etiltio)fenol como un aceite transparente que cristalizó al reposar (0,5 g, 80%).

25

Paso 2. 4-(etilsulfonil)fenol

30



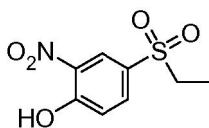
35

Se añadió oxona (0,99 g, 6,5 mmol) (Aldrich N° de cat. 22803-6) en porciones a una solución de 4-(etiltio)fenol (0,50 g, 3,2 mmol) en etanol (10,0 ml) y agua (10,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante 18 h, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(etilsulfonil)fenol como un semisólido (0,58 g, 96%). LCMS calculado para  $C_8H_{11}O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=187.0; encontrado: 187.0.

40

Paso 3. 4-(etilsulfonil)-2-nitrofenol

45



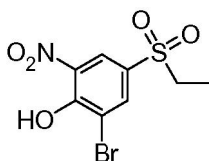
50

Se añadió ácido nítrico (0,1 ml, 3 mmol) a una mezcla de 4-(etilsulfonil)fenol (0,5 g, 3 mmol) en ácido acético (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80° C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto. El producto se cristalizó en éter etílico para proporcionar 4-(etilsulfonil)-2-nitrofenol como un sólido amarillo pálido (0,59 g, 100%). LCMS calculado para  $C_8H_{10}NO_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=232.1; encontrado: 232.0.

55

Paso 4. 2-bromo-4-(etilsulfonil)-6-nitrofenol

60

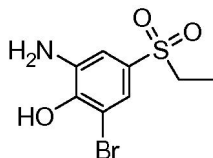


65

Se añadió bromo (0,41 g, 2,6 mmol) en ácido acético (5 ml) a una solución de 4-(etilsulfonil)-2-nitrofenol (0,6 g, 2 mmol) en ácido acético (20 ml) y cloruro férrico (0,08 g, 0,5 mmol) en agua (0,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Esta mezcla se diluyó luego con agua (70 ml), formando una lechada.

Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 2-bromo-4-(etilsulfonil)-6-nitrofenol como un polvo blanquecino (0,72 g, 80%). LCMS calculado para  $C_8H_9BrNO_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=310.0, 312.0; encontrado: 310.0, 311.9.

5 *Paso 5. 2-amino-6-bromo-4-(etilsulfonil)fenol*



15 Se disolvió 2-bromo-4-(etilsulfonil)-6-nitrofenol (0,20 g, 0,64 mmol) en etanol (7,0 ml, 120 mmol), se desgasificó con nitrógeno y se añadió níquel Raney (75 mg). La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se decantó de los sólidos y se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-6-bromo-4-(etilsulfonil)fenol como un vidrio (0,11 g, 47%). LCMS calculado para  $C_8H_{11}BrNO_3S$  (M+H): m/z=280.1, 282.1; encontrado: 280.0, 282.0.

20 *Paso 6. 6-(etilsulfonil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

25 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 44, pero usando 2-amino-6-bromo-4-(etilsulfonil)fenol del Paso 5, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (25 mg, 20%). LCMS calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_5S$  (M+H): m/z=430.1; encontrado 430.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (bs, 1H), 7.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, J=10.2, 2.4 Hz, 2H), 6.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.7 Hz, 6H).

30 **Ejemplos 52-56.**

35 Los compuestos de los Ejemplos 52-56 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 8 a continuación.

40

45

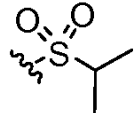

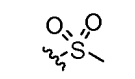
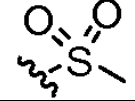
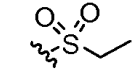
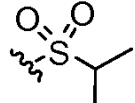
50

55

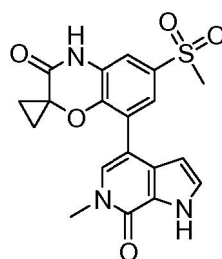
60

65

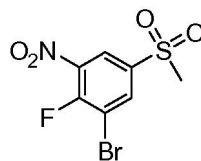
Tabla 8

Ej. N°	Nombre	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Procedimiento Sintético
52	2-isopropil-6-(isopropilsulfonyl)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona	H		44
53	4-(ciclopropilmetil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona			44, 8
54	4-etil-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona	Et		44, 8
55	6-(etilsulfonyl)-2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona	Me		44, 8
56	2-isopropil-6-(isopropilsulfonyl)-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona	Me		44, 8

**Ejemplo 57. 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona**



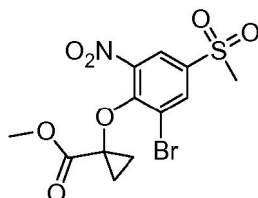
*Paso 1. 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzene*



Se añadió bromo (1 g, 9 mmol) gota a gota a una solución de 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzene (2 g, 9 mmol) (Oakwood N° de cat. 009288) en ácido sulfúrico (10 ml), seguido mediante la adición gota a gota de ácido nítrico (0,42 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80° C durante 5 h, luego se enfrió y se vertió sobre hielo. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el material bruto. El

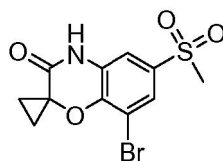
producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzene como un vidrio (0,80 g, 30%). LCMS calculado para  $C_7H_6BrNO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=298.1, 300.1; encontrado 277.9, 299.7.

5 *Paso 2. 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo*



15 Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (45 mg, 1,9 mmol) a una solución de 1-hidroxyciclopropanocarboxilato de metilo (40 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de 10 minutos, se añadieron 15-Crown-5 (10  $\mu$ l, 0,05 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzene (100 mg, 0,3 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se neutralizó con MeOH (1 ml). La mezcla  
20 resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo como un vidrio (45 mg, 30%). LCMS calculado para  $C_{12}H_{13}BrNO_7S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394.1, 396.1; encontrado 393.7, 395.8.

25 *Paso 3. 8-bromo-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

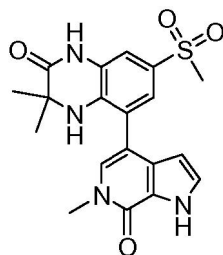


35 Se añadieron limaduras de hierro (20 mg, 0,4 mmol) a una solución de 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo (40 mg, 0,1 mmol) en ácido acético (3 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió luego en acetato de etilo y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar 8-bromo-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona como material bruto. LCMS calculado para  $C_{11}H_{11}BrNO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=332.0, 334.0; encontrado 331.8, 333.8.

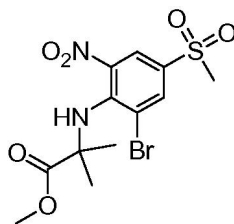
40 *Paso 4. 8-(6-metil-7'-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

45 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 44, pero usando 8-bromo-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona del Paso 3, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (10 mg, 30%). LCMS calculado para  $C_{19}H_{18}N_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=400.1; encontrado=400.0.

50 **Ejemplo 58. 3,3-dimetil-5-(6-metil-7'-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona**



65 *Paso 1. 2-[[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenil]amino]-2-metilpropanoato de metilo*



5

10

15

Se calentó una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzoceno (70 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 57, clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (50 mg, 0,3 mmol) (Sigma Aldrich N° de cat. A8754), y bicarbonato de sodio (40 mg, 0,5 mmol) en *N*-metilpirrolidina (4 ml) durante la noche a 100° C. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 2-[[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenil]amino]-2-metilpropanoato de metilo como un vidrio (60 mg, 60%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395.1, 397.1; encontrado=395.0, 397.0.

20

*Paso 2. 3,3-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinoxatina-2(1H)-ona*

25

Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 57, pero usando 2-[[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenil]amino]-2-metilpropanoato de metilo del Paso 1, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (12 mg, 30%). LCMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401.1; encontrado=401.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

30

### Ejemplos 59-62.

Los compuestos de los Ejemplos 59-62 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 9 a continuación.

35

40

45

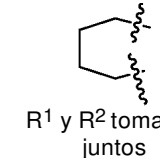
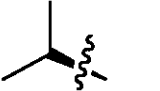

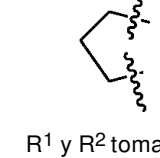
50

55

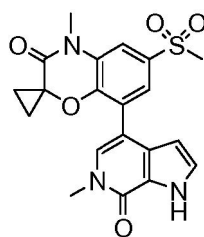
60

65

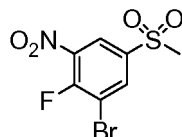
Tabla 9

Ex. No.	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procedimiento Sintético
59	8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonyl)-1',4'-dihidro-3'H-spiro[ciclopentano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona	 R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> tomados juntos		Ej. Nº 58
60	(3S)-3-isopropil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona		H	Ej. Nº 58
61	(3R)-3-isopropil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona		H	Ej. Nº 58
62	8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonyl)-1',4'-dihidro-3'H-spiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona	 R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> tomados juntos		Ej. Nº 58

**Ejemplo 63. 4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona**



*Paso 1. 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzene*



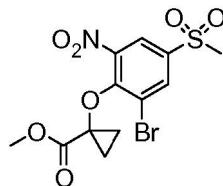
Se añadió gota a gota ácido nítrico (0,42 ml, 10 mmol) a una solución de 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzene (2 g, 9 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) y bromo (1 g, 9 mmol) y la reacción se calentó a 80° C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de etilo para obtener 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzene como un sólido



blanco (0,80 g, 30%).

*Paso 2. 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo*

5



10

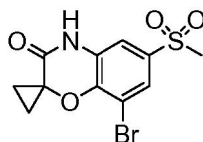
15

20

Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (110 mg, 4,7 mmol) a una solución de 1-hidroxyciclopropanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0° C. Después de 5 min, se añadió 1-bromo-2-fluoro-5-(metilsulfonyl)-3-nitrobenzoceno (250 mg, 0,84 mmol) y la reacción se agitó a 0° C durante 1 h. La reacción se neutralizó con MeOH (3 ml) y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSCO<sub>4</sub> se filtró y se concentró para dar material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo como un aceite amarillo (0,10 g, 67%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394.0 396.0; encontrado: 394.0, 395.9.

*Paso 3. 8-bromo-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

25



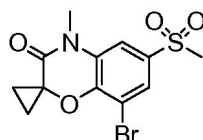
30

35

Se añadió polvo de hierro (500 mg, 8 mmol) a una solución de 1-[2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenoxi]ciclopropanocarboxilato de metilo (700 mg, 2 mmol) en ácido acético (40 ml) que se desgasificó con nitrógeno. La reacción se calentó a 60° C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar material bruto como un sólido (0,50 g, 90%). LCMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=331.9, 333.9; encontrado: 331.9, 333.8.

*Paso 4. 8-bromo-4-metil-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

40



45

50

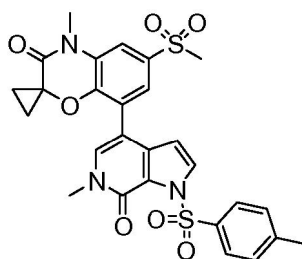
Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (30. mg, 1.3 mmol) a una mezcla de 8-bromo-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona (280 mg, 0,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 0° C. La reacción se agitó durante 20 minutos y se añadió yoduro de metilo (63 µl, 1,0 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con metanol y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 8-bromo-4-metil-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona como un semisólido (0,286 g, 96%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=346.1 y 348.1; encontrado: 346.1, 348.1.

55

*Paso 5. 4-metil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona*

60

65



5

10

15

20

Se disolvieron 8-bromo-4-metil-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona (260 mg, 0,75 mmol) y 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (390 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) con fluoruro de cesio (300 mg, 2 mmol) en agua (10 ml) y la reacción se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el catalizador 4-(di-terc-butilfosino)-*N,N*-dimetilanilina-dicloropalladio (2:1) (200 mg, 0.2 mmol), se desgasificó con nitrógeno y la reacción se calentó a 100° C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar material bruto. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4-metil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona como un residuo sólido (0.27 g, 63%). LCMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=568.1; encontrado: 568.1.

25

Paso 6. 4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona

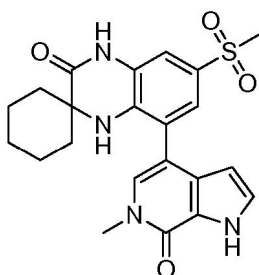
30

Se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (2 ml, 2 mmol) a una solución de 4-metil-8-(6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona en etanol (6 ml). La reacción se agitó a 80° C durante 2 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se purificó sin tratamiento previo mediante HPLC preparativa en una columna C-19 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado pH 10 para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (0,12 g, 39%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H). LCMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=414.1; encontrado: 414.1.

35

**Ejemplo 64. 8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonyl)-1',4''-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona**

40



45

50

El compuesto del Ejemplo 64 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 58 para proporcionar el compuesto del título como una sustancia amorfa blanca (5 mg, 10%). LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup> = 441.2.

55


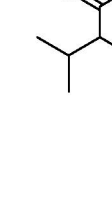
**Ejemplos 65-66.**

60

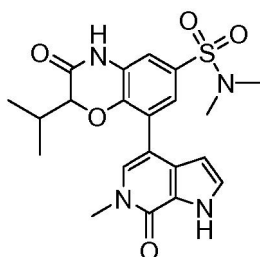
Los compuestos de los Ejemplos 65-66 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 10 a continuación.

65

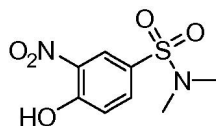
Tabla 10

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Procedimiento Sintético
65	8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona			H	Ej. Nº. 57, 26
66	4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)spiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona			CH <sub>3</sub>	Ej. Nº. 57, 26, 8

**Ejemplo 67. 2-isopropil-N,N-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihid-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida**

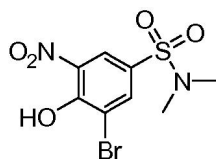


*Paso 1. 4-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzenosulfonamida*



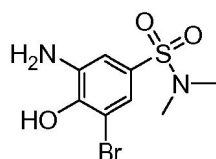
Se añadió dimetilamina 2,0 M en THF (0,2 ml, 0,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-hidroxi-3-nitrobenzenosulfonilo (100 mg, 0,4 mmol) (Matrix Nº de cat. 084425) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche y luego se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzenosulfonamida en bruto como un sólido (90 mg, 90%). LCMS calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=247.1; encontrado=247.0.

*Paso 2. 3-bromo-4-hidroxi-N,N-dimetil-5-nitrobenzenosulfonamida*



5  
10 Se añadió bromo (10  $\mu$ l, 0,2 mmol) a una solución de 4-hidroxi-*N,N*-dimetil-3-nitrobenzenosulfonamida (50 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (2 ml) y cloruro férrico (7 mg, 0,04 mmol) en agua (0,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bromo-4-hidroxi-*N,N*-dimetil-5-nitrobenzenosulfonamida bruta (60 mg, 80%) como un vidrio. LCMS calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=325.1, 327.1$ ; encontrado= $324.9, 326.9$ .

15 *Paso 3. 3-amino-5-bromo-4-hidroxi-N,N-dimetilbenzenosulfonamida*

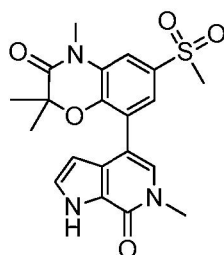


20  
25 Se añadió níquel Raney (25 mg) a una solución de 3-bromo-4-hidroxi-*N,N*-dimetil-5-nitrobenzenosulfonamida (50 mg, 0,2 mmol) en etanol (5 ml) en una botella agitadora Parr. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se cargó a 30 psi de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró para proporcionar 3-amino-5-bromo-4-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida bruta como un aceite amarillo (40 mg, 90%). LCMS calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=295.1, 297.1$ ; encontrado= $295.0, 297.0$ .

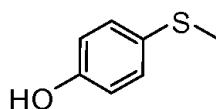
30 *Paso 4. 2-isopropil-N,N-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida*

35 Usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 3-amino-5-bromo-4-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida del Paso 3, se preparó el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (4 mg, 40%). LCMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=445.1$ ; encontrado= $445.2$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.1 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.16 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 0.80 (dd, 6H).

40 **Ejemplo 75. 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



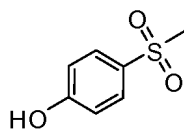
45  
50  
55 *Paso 1. 4-(metiltio)fenol*



60 Se disolvió 4-mercaptofenol (0,5 g, 4 mmol) (Aldrich N $^{\circ}$  de cat. 559938-5) en acetona (10,0 ml), luego se añadieron carbonato de potasio (0,684 g, 4,95 mmol) y yodometano (0,396 ml, 4,95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La capa orgánica se concentró al vacío para producir un aceite amarillo. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 4-(metiltio)fenol como un aceite transparente que cristalizó al reposar (0,55 g, 80%).

*Paso 2. 4-(metilsulfonyl)fenol*

5

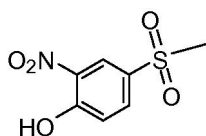


10 Se añadió oxona (0,99 g, 6,5 mmol) (Aldrich N° de cat. 22803-6) en porciones a una solución de 4-(metil)fenol (0,50 g, 3,2 mmol) en etanol (10,0 ml) y agua (10,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante 18 h, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(metilsulfonyl)fenol como un semisólido (0,60 g, 96%). LCMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=173.0; encontrado: 173.0.

15

*Paso 3. 4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenol*

20



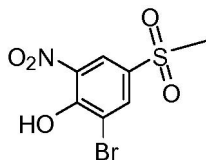
25

Se añadió ácido nítrico (0,1 ml, 3 mmol) a una mezcla de 4-(metilsulfonyl)fenol (0,5 g, 3 mmol) en ácido acético (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80° C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir producto bruto. El producto se cristalizó en éter etílico para proporcionar 4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenol como un sólido amarillo pálido (0,59 g, 100%). LCMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=218.1; encontrado: 218.0.

30

*Paso 4. 2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol*

35



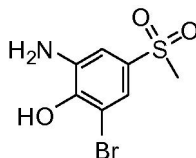
40

Se añadió bromo (0,41 g, 2,6 mmol) en ácido acético (5 ml) a una solución de 4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenol (0,63 g, 2 mmol) en ácido acético (20 ml) y cloruro férrico (0,08 g, 0,5 mmol) en agua (0,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Esta mezcla se diluyó luego con agua (70 ml), formando una lechada. Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol como un polvo blanquecino (0,75 g, 80%). LCMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrNO<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=295.9, 297.9; encontrado: 296.0, 298.0.

45

*Paso 5. 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol*

50



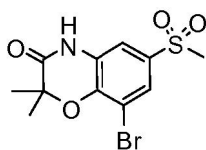
55

Se disolvió 2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol (0,20 g, 0,64 mmol) en etanol (7,0 ml, 120 mmol), se desgasificó con nitrógeno y luego se añadió níquel Raney (75 mg). La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se decantó de los sólidos y se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol como un vidrio (0,19 g, 95%). LCMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=266.1, 268.1; encontrado: 266.0, 268.0.

60

*Paso 6. 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

65



5

Se añadió lentamente bromuro de 2-bromo-2-metil-propanoilo (0,41 ml, 3,4 mmol) (Aldrich Nº de cat. 252271) a una solución de 2-amino-6-bromo-4- (metilsulfonyl) fenol (0,75 g, 2,8 mmol) en acetonitrilo (49,7 ml) y carbonato de potasio (1,6 g, 11 mmol) en agua (16 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora y se calentó a 80° C en un baño de aceite para ciclar. La reacción se calentó durante 18 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido (0,84 g, 89%). LCMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=334.1, 336.1; encontrado: 334.0, 336.0.

10

15

*Paso 7. 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



20

25

30

Se añadió hidruro de sodio (0,12 g, 2,9 mmol) a una solución de 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,82 g, 2,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (23,4 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (0,30 ml, 4,9 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción 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 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un residuo sólido (0,83 g, 97%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=348.1, 350.1; encontrado: 348.0, 350.0.

35

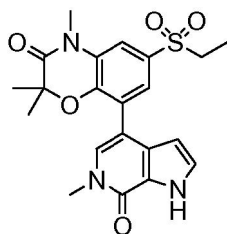
*Paso 8. 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

El producto bruto se preparó usando métodos similares a las condiciones del Ejemplo 9, pero usando 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona del Paso 7. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino (25 mg, 30%). LCMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=416.1; encontrado 416.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.11 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 2H), 6.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

40

45

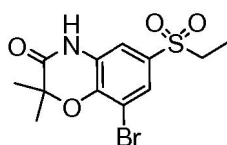
**Ejemplo 76. 6-(etilsulfonyl)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



50

55

*Paso 1. 8-bromo-6-(etilsulfonyl)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



60

65

Se añadió carbonato de potasio (200 mg, 1 mmol) a una solución de 2-amino-6-bromo-4-(etilsulfonyl)fenol (180 mg, 0,64 mmol) del Ejemplo 51, Paso 5, en acetonitrilo (2 ml) y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropanoico

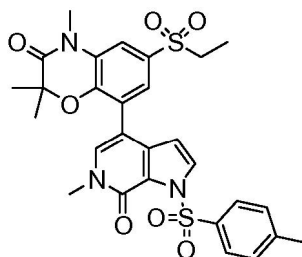
(520 mg, 2,7 mmol). La reacción se calentó a 80° C durante 3 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-6-(etilsulfonil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un sólido blanco (124 mg, 54%). LCMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=348.1, 350.1; encontrado: 347.8, 349.9.

*Paso 2. 8-bromo-6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (19 mg, 0,78 mmol) a una mezcla de 8-bromo-6-(etilsulfonil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (180 mg, 0,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0° C. La reacción se agitó durante 20 minutos y se añadió yoduro de metilo (39 µl, 0,62 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con MeOH y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 8-bromo-6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como una espuma (280 mg, 96%). LCMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=362.0, 364.0; encontrado: 362.0, 364.0.

*Paso 3. 6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*



Se disolvieron 8-bromo-6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0,6 mmol) y 6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (280 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) con fluoruro de cesio (200 mg, 2 mmol) en agua (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el catalizador 4-(di-*tert*-butilfosfina)-*N,N*-dimetilnilina-dicloropalladio (2:1) (100 mg, 0,2 mmol), se desgasificó con N<sub>2</sub> y la reacción se calentó a 100° C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, luego se filtró y se concentró para dar el material bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para obtener 6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como un vidrio (200 mg, 60%) LCMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z=584.1; encontrado: 584.2.

*Paso 4. 6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona*

Se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1 ml, 1 mmol) a una solución para obtener 6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-{6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en etanol (4 ml). La reacción se agitó a 80° C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa sin procesamiento en una columna C-18 eluyendo con un gradiente de agua: acetonitrilo tamponado pH 10 para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. (110 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.12 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6 Hz, 2H), 6.13 (d, J 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 3H). LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=430.1; encontrado: 430.1.

### Ejemplos 68-83.

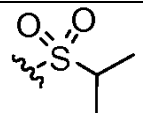

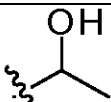
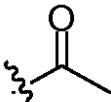
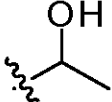
Los compuestos de los Ejemplos 68-83 y los procedimientos experimentales usados para prepararlos se exponen en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Procedimiento Sintético
68	2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	<i>i</i> -Prop	H	H		Ej. Nº 67
69	N,N,2,2,4-pentametil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 67, 8
70	N,N,2,2-tetrametil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 67
71	2-isopropil-N,N,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	<i>i</i> -Prop	H	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 67,8
72	2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 67
73	2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 67, 8
74	N-isopropil-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 67
75	2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 75
76	6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 76
77	6-(isopropilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 51, 8
78	6-(etilsulfonil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 51

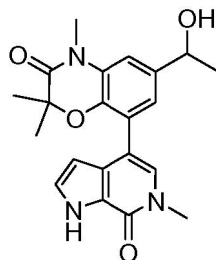


(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Procedimiento Sintético
79	6-(isopropilsulfonil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 51
80	6-acetil-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 9
81	6-(1-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H		Ej. Nº 80, 50
82	6-acetil-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 9, 8
83	6-(1-hidroxi-etil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -		Ej. Nº 82, 50

**Ejemplo 83A. 6-(1-hidroxi-etil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 1)**

**Ejemplo 83B. 6-(1-hidroxi-etil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Enantiómero 2)**

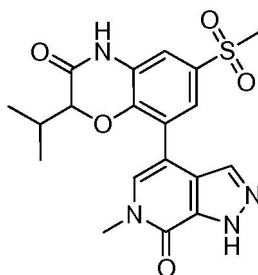


Los enantiómeros del compuesto del Ejemplo 83 se separaron por cromatografía en columna quirál preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: fenomenex Lux Cellulose C-2, 5 µm, 21, 2x250 mm; Fase móvil: 60% EtOH/Hexanos, condición de gradiente: isocrático a 18 ml/min, Carga: 9.0 mg en 900 µl, tiempo de ejecución: 11 min; tiempos de retención pico: 6.4 y 8.5 min.

Ejemplo 83A, Pico 1 (6,4 min) LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=382.1; encontrado: 382.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, J=2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

Ejemplo 83B, Pico 2 (8,5 min) LCMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=382.1; encontrado: 382.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, J=2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

**Ejemplo 84. 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona**



El compuesto del Ejemplo 84 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento experimental análogo al usado para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 44 y 26 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (12 mg, 20%). LCMS encontrado (M+H)<sup>+</sup>=417.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 1H), 0.78 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.9 Hz, 3H).

#### Datos analíticos

Los datos <sup>1</sup>H NMR (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400, o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos de espectros de masas (MS) de LCMS para los compuestos de los Ejemplos 2-4, 13-16, 23-24, 33-34, 40-41, 45-49, 52-56, 59-62, 65-66 y 68-83 se proporcionan a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12

Ej. No	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro <sup>1</sup> H NMR
2	338.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.01 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.17 (bs, 1H), 4.39 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 7.7 Hz, 6H).
3	310.0	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.98 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.68 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
4	324.1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.98 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.26 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (q, J = 4.7, 4.1 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
13	425.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 3H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
14	508.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.04 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
15	459.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.05 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.49 - 5.22 (m, 2H), 4.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 0.82 (dd, J = 6.9 Hz, 6H).
16	410.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

ES 2 784 846 T3

(continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro <sup>1</sup> H NMR
23	366.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.69 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 0.88 - 0.73 (m, 1H), 0.28 - 0.14 (m, 1H), 0.12 - 0.03 (m, 1H), 0.03 - -0.06 (m, 2H).
24	402.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.93 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).
33	451.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 4H) 2.29 - 2.17 (m, 1H), 0.81 (dd, 6H).
34	409.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.04 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 6H).
40	409.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.33 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.81 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.8 Hz, 6H).
41	381.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.18 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
45	402.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (s, 1H), 10.97 (bs, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
46	450.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.99 (s, 1H), 11.29 (bs, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).
47	430.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 0.73 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.8 Hz, 6H).
48	418.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H).
49	380.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.01 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 0H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 0.75 (dd, <i>J</i> = 6.8, 3.1 Hz, 6H).
52	444.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.05 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.76 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.4 Hz, 6H).
53	470.2	
54	444.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.15 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.72 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

ES 2 784 846 T3

(continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro <sup>1</sup> H NMR	
5			
10	55	444.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (dd, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
15	56	458.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.07 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.75 (dd, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H).
20	59	427.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.07 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 6H).
	60	415.1	
	61	415.1	
25	62	413.1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.15 (q, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H).
30	65	401.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H).
	66	415.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H).
35	68	431.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.29 (s, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 4.4-4.3(m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 0.76 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.0 Hz, 6H).
40	69	445.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.13 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
45	70	431.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
	71	459.1	
50	72	471.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.05 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (bs, 4H), 1.54 - 1.30 (m, 6H), 1.27 (s, 6H).
55	73	485.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 1.55 - 1.36 (m, 6H), 1.34 (s, 6H).
	74	445.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
60	75	416.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).
65	76	430.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.12 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).

(continuación)

Ej. Nº	MS [M+H] <sup>+</sup>	Espectro <sup>1</sup> H NMR
77	444.2	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
78	416.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.13 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.27 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
79	430.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
80	366.2	
81	368.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 9H).
82	380.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.08 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
83	382.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.99 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.08 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H).

**Ejemplo A1: Ensayo AlphaScreen™ de BRD4****Ensayo AlphaScreen™ de BRD4**

Los ensayos BRD4-BD1 y BRD4-BD2 se realizaron en una placa de poliestireno de 384 pocillos blanca a un volumen final de 40 µl para BD1 y 60 µl para BD2. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron 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 contenía péptido H4 de histona 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 de la adición de 20 µl de tampón de ensayo suplementado con perlas de donante de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) y perlas de aceptor GSH (PerkinElmer-AL109C) a una concentración final de 2-4 µg/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 leer en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). La determinación de IC<sub>50</sub> 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.

Los datos de IC<sub>50</sub> para los Ejemplos se presentan en la Tabla 13 según lo determinado por el Ensayo A<sup>o</sup> (símbolos de columna: + se refiere a ≤100 nM; ++ se refiere a >100 nM y ≤1000 nM; +++ se refiere a > 1000 nM y ≤10.000 nM)

**Tabla 13**

Ej. Nº	BRD4-BD1 IC <sub>50</sub> (nM)	BRD4-BD2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	+	+
2	+	+
3	++	+
4	++	+
5	++	+
6	+	+

(continuación)

Ej. Nº	BRD4-BD1 IC <sub>50</sub> (nM)	BRD4-BD2 IC <sub>50</sub> (nM)
5	7	+
	8	++
	9	+
10	9A	+
	9B	+
	10	+
15	11	++
	12	++
	13	++
20	14	++
	15	+
	16	++
25	17	++
	18	++
	19	++
30	20	+
	21	++
	22	++
35	23	+
	24	+
	24A	+
40	24B	+
	25	+
	26	+
45	27	+
	28	++
	29	+
50	30	+
	31	+
	32	++
55	33	+
	34	+
	35	+
60	35A	+
	35B	+
	36	+
65	37	+

(continuación)

Ej. Nº	BRD4-BD1 IC <sub>50</sub> (nM)	BRD4-BD2 IC <sub>50</sub> (nM)
38	++	+
39	+	+
40	+	+
41	+	+
42	+	+
42A	+	+
42B	+	+
43	++	+
44	+	+
44A	+	+
44B	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
47A	+	+
47B	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+

(continuación)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Ej. Nº	BRD4-BD1 IC <sub>50</sub> (nM)	BRD4-BD2 IC <sub>50</sub> (nM)
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+
83A	+	+
83B	+	+
84	+	+

**Ejemplo B1: Ensayo de viabilidad celular de KMS.12.BM**

40  
45  
50

Se adquirió la línea celular KMS.12.BM (mieloma humano) de JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con medio de cultivo de FBS al 10%. Para medir la actividad citotóxica de los compuestos mediante la cuantificación de ATP, las células KMS.12.BM se colocaron en placas en el medio de cultivo RPMI a 5000 células/pocillo/por 100 µl en una placa de cultivo de tejido negra transparente de poliestireno de 96 pocillos (Greiner- bio-one a través de VWR, NJ), en presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba. Después de 3 días, se añadieron 100 ml de agente de cultivo celular luminiscente Cell Titer-GLO (Promega, Madison, WI) a cada pocillo durante 10 minutos a temperatura ambiente para estabilizar la señal luminiscente. Esto determina el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, que 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 a las células cultivadas sin fármaco y la IC<sub>50</sub> se informa como la concentración del compuesto requerida para una muerte celular del 50%. Los datos de IC<sub>50</sub> para los Ejemplos se presentan en la Tabla 14 como se determinó por el Ensayo B1 (los símbolos de columna: + se refiere a ≤1000 nM; ++ se refiere a > 1000 nM y ≤10.000 nM; NA indica que los datos no estaban disponibles).

**Tabla 14**

55  
60  
65

Ej. Nº	KMS.12.BM IC <sub>50</sub> (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+



(continuación)

Ej. Nº	KMS.12.BM IC <sub>50</sub> (nM)
7	+
8	+
9	+
9A	+
9B	+
10	+
11	NA
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	++
23	++
24	+
24A	+
24B	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
35A	+
35B	+
36	+
37	+

(continuación)

<b>Ej. Nº</b>	<b>KMS.12.BM IC<sub>50</sub> (nM)</b>
38	NA
39	NA
40	+
41	+
42	+
42A	+
42B	+
43	NA
44	+
44A	+
44B	+
45	+
46	+
47	+
47A	+
47B	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+

(continuación)

Ej. Nº	KMS.12.BM IC <sub>50</sub> (nM)	
5	69	+
	70	+
	71	+
10	72	+
	73	+
	74	+
15	75	+
	76	+
	77	+
20	78	+
	79	+
	80	+
25	81	+
	82	+
	83	+
30	83A	+
	83B	+
	84	+

35

**Ejemplo C1: Ensayo ELISA de KMS.12.BM C-myc**

Se adquirió la línea celular KMS.12.BM (mieloma humano) de JCRB (Osaka, Japón) y se mantuvo en RPMI con medio de cultivo de FBS al 10%. Para medir la actividad inhibidora de C-myc de los compuestos, las células KMS.12.BM se colocaron 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 intervalo de concentración de compuestos de prueba. Después de 2 horas, las células se sedimentan y se lisan con tampón de extracción celular (BioSource, Carlsbad, CA) en presencia de inhibidores de la proteasa (Life Technologies, Grand Island, NY y Sigma, St Louis, MO). Los lisados clarificados se prueban en un ELISA comercial de C-myc ((Life Technologies, Grand Island, NY y Sigma, St Louis, MO). La inhibición del compuesto se determina con respecto a las células cultivadas sin fármaco y la IC<sub>50</sub> se informa como la concentración del compuesto requerida para la inhibición del 50% de C-myc.

50

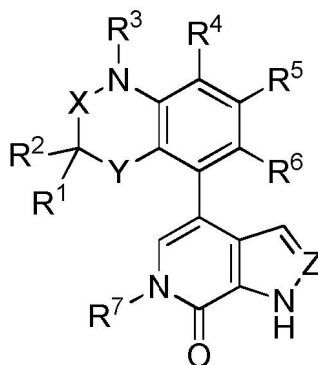
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C=O o CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

Y es O o NR<sup>10</sup>;

Z es CH o N;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, 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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O<sub>2</sub>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, Cy, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O<sub>2</sub>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, 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)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</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> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, y alquinilo C<sub>2-6</sub>, están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>;

R<sup>6</sup> es H;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H;

R<sup>10</sup> es H;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de Cy<sup>1</sup>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, 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>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)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)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de Cy<sup>2</sup>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, 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>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)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)OR<sup>a4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</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>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

cada Cy se selecciona independientemente de arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>C</sup>;

cada R<sup>C</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; en donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo





o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>, o

(b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o

(c) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo, y 2-hidroxi-etilo; o

(d) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o

(e) uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H; o

(f) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>; o

(g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

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

(a) R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> y C(=O)OR<sup>a2</sup>; o

(b) R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH; o

(c) R<sup>3</sup> es metilo.

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

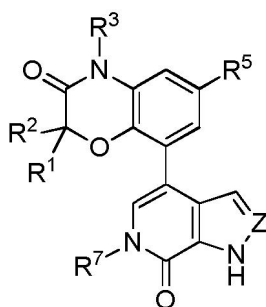
(a) R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>; o

(b) R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo); o

(c) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) Z es CH; o

(b) Z es N.

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

(a) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>

está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>;  
o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o

(b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o

(c) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo.; o

(d) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o

(e) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo; o

(f) uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H; o

(g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>; o

(h) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

**14.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup> y C(=O)OR<sup>a2</sup>; o

(b) R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH; o

(c) R<sup>3</sup> es metilo; o

(d) R<sup>3</sup> es etilo.

**15.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>; o

(b) R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo); o

(c) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>; o

(d) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

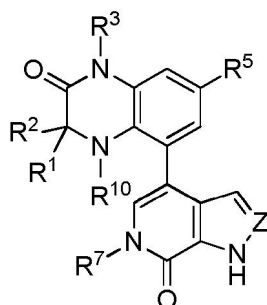
(e) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

(f) R<sup>5</sup> es -C(=O)NH<sub>2</sub>; o

(g) R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

**16.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es metilo.

**17.** El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IIb:



IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**18.** El compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



- (a) Z es CH; o  
(b) Z es N.

5 **19.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 10 (a) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o  
15 (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o  
20 (c) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo; o  
(d) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o  
(e) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo; o  
(f) uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H; o  
(g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>; o  
(h) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

25 **20.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

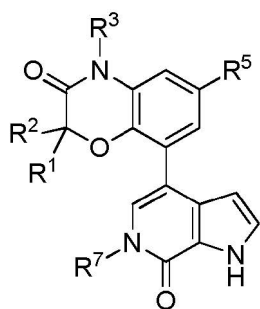
- (a) R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>; o  
(b) R<sup>3</sup> es H o metilo.

30 **21.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

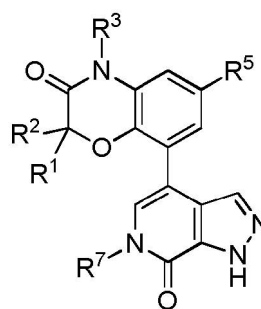
- 35 (a) R<sup>5</sup> es H o S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>; o  
(b) R<sup>5</sup> es H o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o  
(c) R<sup>5</sup> es H o -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**22.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es metilo.

40 **23.** El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**24.** El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 60 (a) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y Cy<sup>1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>A</sup>; o  
65 (b) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> está

opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, y en donde dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o

(c) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, piran-4-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, 2-cloro-4-fenilo y 2-hidroxietilo; o

(d) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o

(e) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo; o

(f) uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H y el otro no es H; o

(g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub>; o

(h) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

**25.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, y C(=O)OR<sup>a2</sup>; o

(b) R<sup>3</sup> es H, metilo, etilo o propilo, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con ciclopropilo, piridinilo, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(4-metilpiperazin-1-ilo), o -C(=O)OH; o

(c) R<sup>3</sup> es metilo.

**26.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>; en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>B</sup>; o

(b) R<sup>5</sup> es H, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-furilo, CN, NO<sub>2</sub>, metoxi, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-(morfolin-4-ilo), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-(isopropilo), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(isopropilo) o -SO<sub>2</sub>-(piperidin-1-ilo); o

(c) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>; o

(d) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

(e) R<sup>5</sup> es S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**27.** El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-etil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2,2,2-trifluoroacetato de 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-piridin-2-il-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-ciclopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-etil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-isopropil-6-metoxi-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

ácido [2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]acético;

2-[2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]-N-metilacetamida;

2-[2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]acetamida;

2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilo)-2-oxoetil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2,4-diisopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo;

2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrilo;

- 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida;
- 2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida;
- 5 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 4-(2-isopropil-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-6-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona;
- 2-ciclopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 10 6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 6-metoxi-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 15 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 6-metoxi-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;
- 20 2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 3,3-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona;
- 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-N,N-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida;
- 25 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 6-(hidroximetil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-6-(metoximetil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 30 6-(aminometil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- N-{{2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}metil}etanosulfonamida;
- 35 N-{{2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}metil}acetamida;
- 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida;
- 2-ciclopentil-6-metoxi-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 40 6-(2-furil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 45 2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-(2-hidroxi-etil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 6-acetil-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 50 6-(1-hidroxi-etil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 6-(etil-sulfonil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-6-(isopropil-sulfonil)-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 55 4-(ciclopropilmetil)-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 4-etil-2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 60 6-(etil-sulfonil)-2-isopropil-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 2-isopropil-6-(isopropil-sulfonil)-4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;
- 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;
- 65

- 3,3-dimetil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona;  
 8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonil)-1',4'-dihidro-3'H-espiro[ciclopentano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona;  
 5 (3S)-3-isopropil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona;  
 (3R)-3-isopropil-5-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-7-(metilsulfonil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona;  
 10 8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonil)-1',4'-dihidro-3'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona;  
 4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
 8'-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6'-(metilsulfonil)-1',4'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona;  
 15 8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
 4-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)espiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4H)-ona;  
 20 2-isopropil-N,N-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 2-isopropil-N-metil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 N,N,2,2,4-pentametil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 25 N,N,2,2-tetrametil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 2-isopropil-N,N,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 30 2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(piperidin-1-ilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 N-isopropil-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-sulfonamida;  
 35 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 6-(etilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 40 6-(isopropilsulfonil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 6-(etilsulfonil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 6-(isopropilsulfonil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 45 6-acetil-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 6-(1-hidroxietil)-2,2-dimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 6-acetil-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;  
 50 6-(1-hidroxietil)-2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona; y  
 2-isopropil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona;

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

28. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

31. La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 29 y por lo menos un portador

farmacéuticamente aceptable.

- 5 **32.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 **33.** Un método para inhibir una proteína BET que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con dicha proteína BET *in vitro*.
- 34.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno proliferativo.
- 35.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
- 15 **36.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el cáncer es:
- (a) un cáncer hematológico; o
- (b) adenocarcinoma, cáncer de vejiga, blastoma, 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 de Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, mieloma múltiple, AML, DLBCL, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovario, tumor hipofisario, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, 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.
- 20 **37.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el cáncer es mieloma múltiple, AML, o DLBCL.
- 38.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el trastorno proliferativo es un trastorno proliferativo no canceroso.
- 25 **39.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria.
- 40.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona de alergia, rinitis alérgica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular degenerativa, dermatitis, rechazo de órganos, eccema, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injerto de tejido, diabetes tipo I.
- 30 **41.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección viral.
- 42.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la infección viral es infección con adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, un virus del herpes, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, o un virus de la viruela.

50

55

60

65