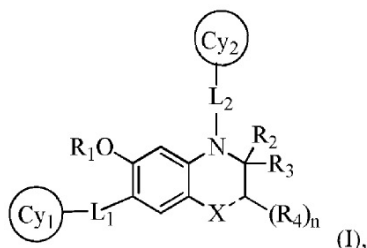


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

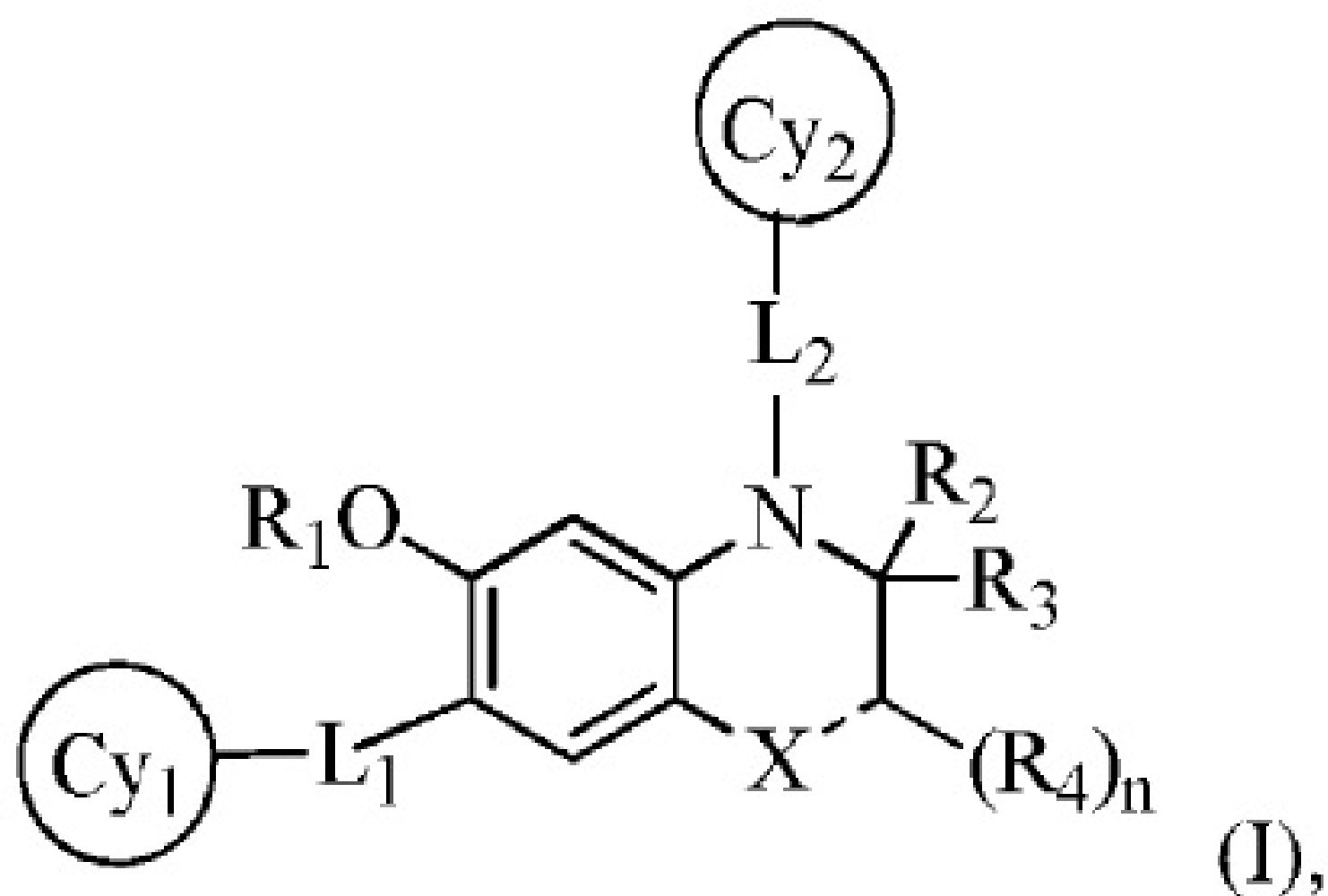


1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS HETEROCÍCLICOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO			
2	Datos del Solicitante		
	Nombre:	ORION CORPORATION	Dirección Electrónica: notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	Orionintie 1, FI-02200 Espoo.	Domicilio/País de constitución: FINLANDIA - UUSIMAA - ESPOO
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 1035328-			
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	ORION CORPORATION	EE	1035328
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Susanta SAMAJDAR	Dirección Electrónica: notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		Flat # R801, H. M Tambourine, Jaraganahalli, J.P. Nagar 6th Phase, Bangalore 560 078.	Domicilio/País de constitución: INDIA - KARNATAKA - BANGALORE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: -		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	SAMAJDAR Susanta	INDIA	
2.	ABBINENI Chandrasekhar	INDIA	
3.	SASMAL Sanjita	INDIA	
4.	HOSAHALLI Subramanya	INDIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	INDIA	KARNATAKA	BANGALORE	Flat # R801, H. M Tambourine, Jaraganahalli, J.P. Nagar 6th Phase, Bangalore 560 078.
2.	INDIA	ANDHRA PRADESH	HYDERABAD	H. No: 15-21-48/14/G-3, Sri Sai Datta Enclave, Balaji Nagar, Kukatpally, Telangana., Hyderabad 500 072
3.	INDIA	ANDHRA PRADESH	HYDERABAD	2B-706, SMR vinay city, Bollaram Road, Miyapur, Telangana, Hyderabad 560 049.
4.	INDIA	KARNATAKA	BANGALORE	A-103, Temple meadows, No:3, 27th Cross, Banashankari II stage, India, Bangalore 560070.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ NIT		
Número:		820349-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2015/050090	Fecha Solicitud:	06/01/2015

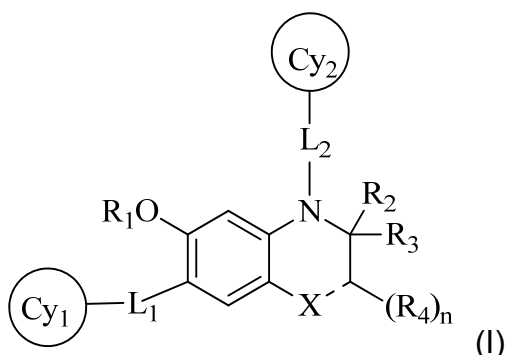
Número Publicacion:		WO 2015/104653 A1	Fecha Publicacion:		16/07/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO		
1.	(33) País de origen INDIA	Codigo del país IN	(31) No. Solicitud 125/CHE/2014	(32) Fecha 10/01/2014	
10	Reivindicaciones				
Número reivindicaciones:		19	Pago Reivindicaciones:		Si
11	Reducción de tasas.				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
12	Documentos Anexos				
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos					



DERIVADOS HETEROCÍCLICOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) que son útiles como inhibidores de bromodominio.



La invención también se refiere al proceso para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y su uso para tratamiento y
 10 prevención en enfermedades o trastornos, en particular su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con inhibición de bromodominio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La acetilación de lisina de histona es central para proporcionar la regulación
 15 dinámica de la transcripción de genes basados en cromatina. El bromodominio (BRD), que es el módulo estructural conservado en las proteínas asociadas con la cromatina y las acetiltransferasas de histona, es el único dominio de proteínas que se sabe que reconoce residuos de acetilo-lisina sobre las proteínas.

La familia BET del bromodominio que contiene proteínas comprende 4
 20 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) las cuales contienen bromodominios tándem capaces de unir dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, incrementando la especificidad de la interacción. Se reporta que BRD2 y BRD3 se asocian con histona a lo largo de genes transcritos activamente y pueden estar involucrados en la facilitación del alargamiento transcripcional (Leroy et al, Mol. Cell.
 25 2008 30(1):51 -60), mientras que BRD4 parece estar involucrado en el reclutamiento del complejo pTEF-[beta] a genes inducibles, resultando en la proliferación de polimerasa de ARNA y mayor salida transcripcional (Hargreaves et al, Cell, 2009

138(1): 129-145). También se ha reportado que BRD4 o BRD3 pueden fusionarse con NUT (proteína nuclear en testículos) formando oncógenos de fusión novedosos, NUT de BRD4 o NUT de BRD3, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al. Cancer Research, 2003, 63, 304-307 y French et al. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22 (20), 4135-4139). Los datos sugieren que las proteínas de fusión de NUT de BRD contribuyen a la carcinogénesis (Oncogene, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t se expresa de manera única en los testículos y ovarios. Se ha reportado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en los aspectos de control o ejecución del ciclo celular, y han demostrado permanecer en complejo con cromosomas durante la división celular sugiriendo un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para atar sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación viral (You et al Cell, 2004 117(3):349-60).

La solicitud de patente japonesa JP2008156311 describe un derivado de benzimidazol que se dice que es un agente de unión al bromodominio BRD2 que tiene utilidad respecto a la infección/proliferación de virus.

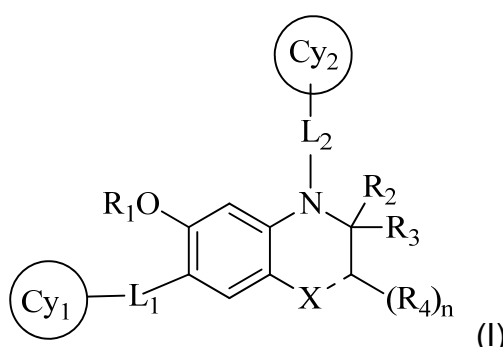
La solicitud de patente internacional WO2009084693A1 describe una serie de derivados de dienobenzodiazepina que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y un bromodominio que contiene proteínas que se dice que son útiles como agentes anti-cáncer.

La solicitud de patente internacional WO2011054846A1 describe una serie de derivados de quinolina que inhiben el enlace de bromodominios de la familia BET con residuos de lisina acetilados.

Sin embargo, permanece una necesidad de inhibidores potentes de bromodominios con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha encontrado que ciertos derivados heterocíclicos bicíclicos en el contexto de esta invención, tienen una clase de compuestos que inhiben el enlace de bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilados para controlar las expresiones de los genes en las enfermedades y la salud humana. Dichos compuestos se referirán en la presente como "inhibidores de bromodominio".

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) que inhiben el enlace de bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilados.



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en donde,

la línea punteada[---] representa un enlace sencillo o uno doble;

10 X se selecciona de C, C(O), N u O; en donde C y N se sustituyen con uno o más R₅ para cubrir los requerimientos de valencia deseados;

L₁ es un enlace directo o un ligador seleccionado de -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;

L₂ es un ligador seleccionado de -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;

15 Cy₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/hetero grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o -C(O)-; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es seleccionado independientemente de uno o más R₇;

20 Cy₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o S; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es seleccionado independientemente de uno o más R₈;

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

25 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo oxo;

R₄ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno,

alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es uno o más hidroxilo;

R₅ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;

5 R₆ es hidrógeno o alquilo;

R₇ se selecciona de alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;

R₈ se selecciona de alquilo, alcoxi, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -C(O)alquilo u opcionalmente heterocíclico sustituido; en donde el sustituyente opcional se selecciona de uno o más alquilo o hidroxilo; y

10 n es un número entero seleccionado de 1 o 2.

En un aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) y procesos para preparar los mismos.

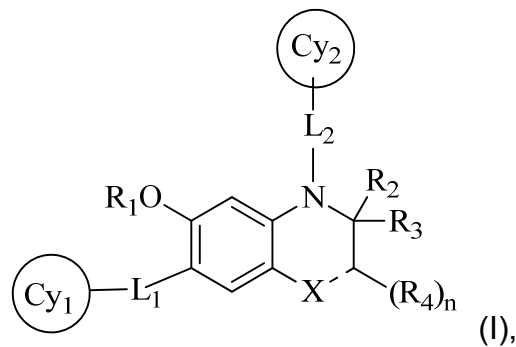
En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de
15 derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) para el tratamiento y prevención en enfermedades o trastornos, en particular su uso en enfermedades o trastornos para el cual un inhibidor de bromodominio se indica.

En todavía otro aspecto, la invención se refiere al uso de derivados novedosos de heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o
20 un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones como un medicamento para el cual un inhibidor de bromodominio se indica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Una modalidad de la presente invención proporciona derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) útiles como inhibidores del bromodominio.

Una de las modalidades de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en donde,

5 la línea punteada[---] representa un enlace sencillo o uno doble;

X se selecciona de C, C(O), N u O; en donde C y N se sustituyen con uno o más R₅ para cubrir los requerimientos de valencia deseados;

L₁ es un enlace directo o un ligador seleccionado de -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;

10 L₂ es un ligador seleccionado de -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;

Cy₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/hetero grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o -C(O)-; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es seleccionado independientemente de uno o más R₇;

15 Cy₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o S; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es seleccionado independientemente de uno o más R₈;

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, 20 alcóxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo oxo;

R₄ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo opcionalmente 25 sustituido; en donde el sustituyente opcional es uno o más hidroxilo;

R₅ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;

R_8 se selecciona de alquilo, alcoxi, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, $-C(O)$ alquilo u opcionalmente heterocíclico sustituido; en donde el

5 sustituyente opcional se selecciona de uno o más alquilo o hidroxilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 o 2.

Las modalidades a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinadas a limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas.

10 De acuerdo a una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que X se selecciona de O, N, $C(O)$, CH_2 , CH, $C(R_5)_2$ o CR_5 .

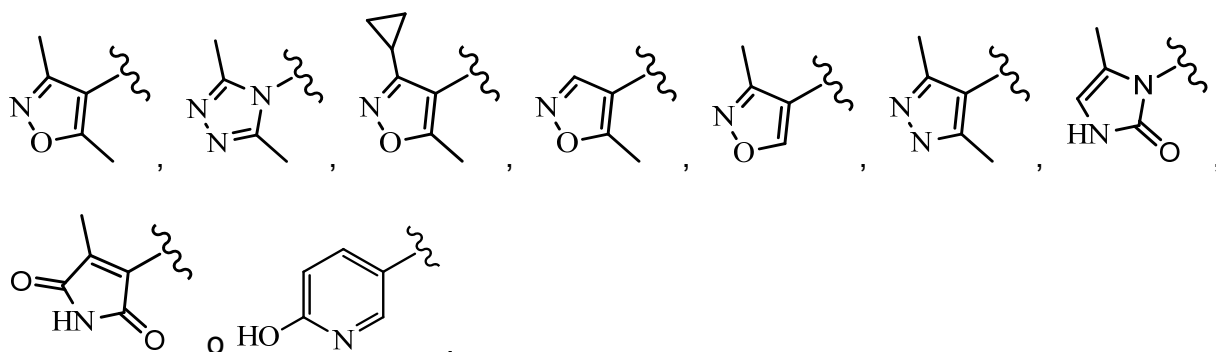
De acuerdo a la modalidad anterior, R_5 se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano; en particular alquilo es metilo, haloalquilo es $-CF_3$ y cicloalquilo es ciclopropilo.

15 De acuerdo a otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la cual L_1 es un enlace directo.

De acuerdo a todavía otra modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que L_1 es un ligador seleccionado de $-NH-$, $-NHC(O)-$ o $-NHS(O)_2-$.

20 De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la cual Cy_1 se selecciona de un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos/hetero grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o $-C(O)-$.

25 De acuerdo a una modalidad anterior, Cy_1 se selecciona del grupo que consiste de



De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que L_2 se selecciona de $-(CHR_6)_n-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; en las que 'n' es un número entero seleccionado de 1 o 2 y R_6 se selecciona de hidrógeno o alquilo; en particular alquilo es metilo.

5 De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que Cy_2 se selecciona de un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o anillo bicíclico de 12 miembros que contiene 0-3 heteroátomos/grupos independientemente seleccionados de N, N(H), O, o S.

10 De acuerdo a una modalidad anterior, Cy_2 se selecciona del grupo que consiste de tiazol, pirazina, tetrahidro-2H-pirano, morfolina, pirimidina, quinolina, piperidina opcionalmente sustituida, fenilo opcionalmente sustituido u piridilo opcionalmente sustituido.

De acuerdo a modalidades anteriores, los sustituyentes opcionales se
15 seleccionan de halógeno, alcoxi, amino, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-C(O)alquilo$ y heterociclilo; en particular alquilo es metilo, halógeno es fluoro, cloro o bromo, alcoxi es metoxi, $-C(O)alquilo$ es propan-1-ona, y heterociclilo es pirrolidin-3-ol, 3,5-dimetil-1H-pirazol y 1-metil-1H-pirazol.

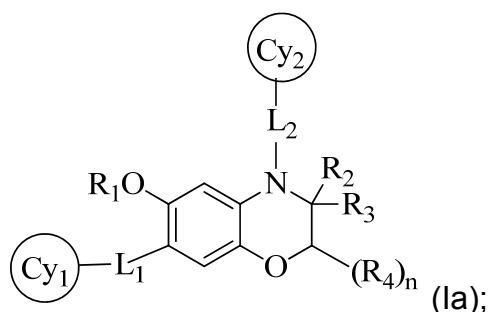
De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan
20 específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que R_1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o alquilo sustituido, aminoalquilo; en particular alquilo es metilo o butilo, alquenilo es prop-1-eno, hidroxialquilo es $-(CH_2)_2OH$ o $-(CH_2)_3OH$, haloalquilo es $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$, alcoxialquilo es metoxietilo, y aminoalquilo es dimetilaminoetilo.

25 De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que R_1 es heterociclilo o heterociclilalquilo; en particular heterociclilo es piperidina, y heterociclilalquilo es morfolinil-etilo, piperdinil-metilo, piperdinil-etilo, piperazinil-etilo, piridil-metilo, tetrahidropiran-metilo y pirrolidinil-etilo.

30 De acuerdo a todavía otra modalidad adicional, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que R_4 es hidrógeno, alquilo,

cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; en particular alquilo es metilo, cicloalquilo es ciclohexilo, cianoalquilo es $-\text{CH}_2\text{CN}$, hidroxialquilo es $-\text{CH}_2\text{OH}$; y haloalquilo opcionalmente sustituido es $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{OH})(\text{OH})\text{CF}_3$.

5 De acuerdo a todavía otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):

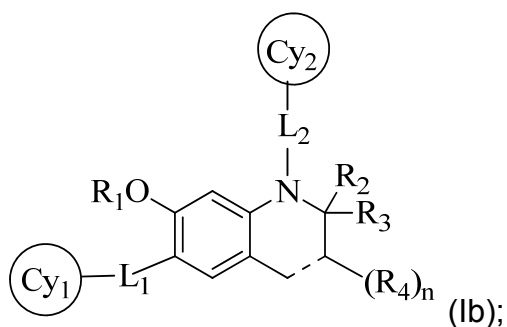


en donde,

10 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 y 'n' son los mismos como se definen en la fórmula (I);

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo a todavía otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ib):



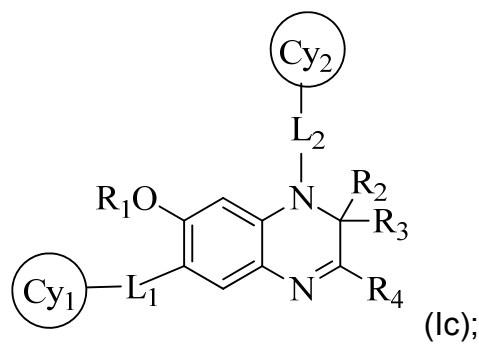
15

en donde,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 y 'n' son los mismos como se definen en la fórmula (I);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo a todavía otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ic):



en donde,

R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ y ‘n’ son los mismos como se definen en la fórmula (I);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra modalidad en particular de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

Compuesto. No	Nombre de la IUPAC
1.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
2.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
3.	6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
4.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona;
5.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
6.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
7.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
8.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirazin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
9.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
10.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
11.	4-((3-clorofenil)sulfonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
12.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilsulfonil)-3,4-

	dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
13.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida;
14.	1-((4-clorofenil)sulfonil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
15.	1-(4-clorobenzoil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
16.	2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina;
17.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
18.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
19.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
20.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
21.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
22.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-2-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
23.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
24.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
25.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
26.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metoxi piridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
27.	6-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)nicotinonitrilo;
28.	4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
29.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
30.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((5-metoxi piridin-2-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
31.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
32.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

33.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
34.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
35.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(2-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
36.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
37.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
38.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)quinolin-2(1H)-ona;
39.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(tiazol-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
40.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
41.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-3-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
42.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
43.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
44.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
45.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
46.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
47.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
48.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
49.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
50.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
51.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolina-2,4(1H,3H)-diona;
52.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
53.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4-metil-1-(piridin-2-

	ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
54.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona;
55.	4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
56.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
57.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(quinolin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
58.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
59.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
60.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
61.	6-(6-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
62.	6-(3-ciclopropil-5-metilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
63.	7-metoxi-6-(5-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
64.	7-metoxi-6-(3-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
65.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
66.	6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
67.	1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
68.	3-ciclohexilo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
69.	3-ciclohexilo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
70.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
71.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
72.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
73.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;

74.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
75.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
76.	7-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
77.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
78.	7-butoxi-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
79.	7-(aliloxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
80.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
81.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
82.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
83.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
84.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3-hidroxipropoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
85.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona;
86.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
87.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinolin-2(1H)-ona;
88.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
89.	clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
90.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
91.	7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
92.	3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona;
93.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona;
94.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo

	[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
95.	4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
96.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
97.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
98.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
98a	1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi quinolin-2(1H)-ona;
99.	1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
100.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
101.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
102.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero-1);
103.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero-2);
104.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
105.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo; and
106.	2-(1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona procesos para preparar derivados novedosos de heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I).

5 Debe entenderse que los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse de la estructura química de la fórmula general (I) descrita en la presente.

La configuración absoluta a un átomo asimétrico se especifica por *R* o *S*. Los
10 compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce puede diseñarse por (+) o (-) dependiendo en la dirección en la que rotan el plano de luz polarizada.

Cuando un estereoisómero específico se identifica, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir que está asociado con menos del 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 5%, en particularmente menos de 2% o 1% de los otros isómeros. Así cuando un compuesto de la fórmula (1) se especifica por ejemplo como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre de (*S*) isómero; cuando el compuesto de la fórmula (1) se especifica por ejemplo como *E*, esto significa que el compuesto está libre del *Z* isómero; cuando el compuesto de la fórmula (1) se especifica por ejemplo como un *cis* isómero, esto significa que el compuesto está libre de *trans* isómero.

En todavía otra modalidad de acuerdo a la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto descrita en la presente.

En todavía otra modalidad de la presente invención se refiere a la combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y al menos un agente terapéutico farmacéuticamente aceptable adicional. Preferiblemente, el agente terapéutico farmacéuticamente aceptable adicional puede ser un agente anticáncer, agente autoinmunitario, agentes cardiovasculares y/o agentes inflamatorios.

A menos que se define de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica al que la materia sujeta en la presente pertenece. Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se suministran a fin de facilitar el entendimiento de la presente invención.

“Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena recta o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ puede tener de 1 a 6 (inclusivo) átomos de carbono en él. Los ejemplos de los grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-

butilo, isopentilo, neopentilo, e isohexilo.

“Alquenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena recta o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono que tiene al menos un --C=C-- , por ejemplo, un grupo alquenilo $\text{C}_2\text{--C}_6$ puede tener de 2 a 6 (inclusivo) --C=C-- átomos en él. Ejemplos de grupos alquenilo $\text{C}_2\text{--C}_6$ incluyen, pero no se limitan a etileno, prop-1-eno, but-1-eno, but-2-eno, pent-1-eno, pent-2-eno, hex-1-eno, hex-2-eno y similares.

“Alcoxi” se refiere al grupo Ak-O- o --O-Ak , donde Ak es un grupo alquilo, como se define en lo anterior. El grupo alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ ejemplar que contiene grupos alcoxi incluye pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

“Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos alcoxi; el grupo alquilo y grupos alcoxi son los mismos como se define en lo anterior. Los ejemplos representativos de un grupo alcoxialquilo incluye pero no se limitan a $\text{--CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{--CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y similares.

“Cianoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en lo anterior, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido remplazados con --CN . Ejemplos representativos de un grupo cianoalquilo incluye, pero no se limitan a $\text{--CH}_2\text{CN}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{--C(CH}_2)_2\text{CN}$, $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ y similares.

“Arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclico, bicíclico o policíclico opcionalmente sustituido de alrededor de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo arilo $\text{C}_6\text{--C}_{14}$ incluye, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antirilo, bifenilenilo, y acenaftilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos saturados monocíclicos, bicíclicos o policíclicos no aromáticos $\text{C}_3\text{--C}_{10}$. Ejemplos representativos de un cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ incluye, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares.

“Ciano” se refiere a un grupo --CN .

“Hidroxi” se refiere un grupo --OH .

“Amino” se refiere a un grupo --NH_2 .

“Aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en lo anterior, en

donde uno o más de los átomos del hidrógeno del grupo alquilo ha sido remplazado con grupo amino. Más aún uno o más átomos de hidrógeno en el grupo amino pueden remplazarse por uno o más grupos alquilo. Ejemplos representativos de un grupo aminoalquilo incluye, pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en lo anterior, en donde uno o más de los átomos del hidrógeno del grupo alquilo ha sido remplazado con un grupo $-\text{OH}$. Ejemplos representativos de un grupo hidroxialquilo incluye, pero no se limitan a metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, butan-2-ol y hexanol.

“Halo” o “halógeno” se refiere a $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ y $-\text{I}$.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en lo anterior, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido remplazado con $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$. Ejemplos representativos de un grupo haloalquilo incluye, pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{CH}_3$.

El término “Heterociclilo” incluye las definiciones de “heterocicloalquilo” y “heteroarilo”.

El término “Heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático saturado, monocíclico de 5 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupos. Seleccionados de O , N , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, NH y CO . Grupos heterocicloalquilo ejemplares incluyen piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydro 2H piran y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo. Seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de Grupos heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ incluyen furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, imidazol-2-ona, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirrol-2, 5-diona, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol,

bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina. Grupos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos en los que un anillo de fenilo, piridina, pirimidina o piridazina está fusionado a un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos átomos en el
 5 anillo, un átomo de nitrógeno junto con ya sea un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, o un átomo de O, o S átomo del anillo.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, En donde uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado con un grupo heterociclilo. Ejemplos representativos de un grupo
 10 heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo-1-etil-, morfolinilo-1-etil-, piperazinil-1-etil-, piridinilmetil-, piperidinilo-metilo, o 1-propilpirrolidina y similares.

El término “heteroátomo” como se usa en la presente memoria designa un azufre, nitrógeno, o un átomo de oxígeno.

“Anillo monocíclico” o “anillo bicíclico” se refiere a un anillo saturado,
 15 parcialmente saturado o insaturado de 3-12 miembros de anillo cíclico, en el que 0 a 4 átomos de carbono en el anillo pueden ser reemplazados con un heteroátomo/heterogrupos tales como N, O, S, - C (O) -, -S (O), -NH y S (O) 2. Ejemplos representativos de un anillo de 3 a 12 miembros incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclohexilo, isoxazol, triazol, imidazol-2-ona, oxirano, fenilo,
 20 piridilo, pirazol, pirimidina, piperidina, piperazina, tiazol, furano, pirrolidinilo, pirazina, pirrol-2,5-diona, quinolina, morfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, tetrahydro-2H-pirano, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina, 1H-indazol y la me gusta.

El término “comprende” o “que comprende” se utiliza generalmente en el sentido de incluir, es decir que permite la presencia de una o más características o
 25 componentes.

El uso del término “incluyendo”, así como otras formas, tales como “incluye”, “comprende”, “que se incluye”, no es limitante.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratar” o “tratamiento” abarcan una o ambas medidas de respuesta y de profilaxis, por
 30 ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, alcanzar una reducción total o parcial de la síntomas o estado de la

enfermedad, y/o para aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Los términos “tratar”, “tratar” o “tratamiento”, incluyen, pero no se limitan a, profiláctico y/o tratamientos terapéuticos.

En la presente memoria los términos “sujeto” o “paciente” están bien reconocidos en la técnica, y se utilizan de forma intercambiable aquí para referirse a un mamífero, incluyendo el perro, gato, rata, ratón, mono, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, camello, y, lo más preferiblemente, un humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto en necesidad de tratamiento o un sujeto con una enfermedad o trastorno. Sin embargo, en otras modalidades, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no denota una edad o sexo particular. Por lo tanto, para sujetos adultos y recién nacidos, ya sea hombre o mujer, están destinados a cubrirse.

Tal como se utiliza aquí, el término “cantidad terapéuticamente eficaz”, se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto o una composición que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que está siendo tratada. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que, que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales de los compuestos, que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Tales sales incluyen: sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanepropionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico,

ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicio[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxil naftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

En aún otra modalidad particular, los compuestos y composiciones farmacéuticamente de la invención actual se utilizan en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o trastornos en los que la actividad aberrante, anormal o desregulada de proteínas que contienen bromodominio que contribuyen a la patología y/o sintomatología de dichas enfermedades y/o trastornos. Tales enfermedades y/o trastornos mediados por una o más de estas quinasas se proporcionan en este documento.

En aún otra modalidad particular, los compuestos y composiciones farmacéuticamente de la invención actual son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o trastornos en los que la actividad aberrante, anormal o desregulada de la familia BET de las proteínas que contienen bromodominio; en particular, las proteínas BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t.

En aún otra modalidad particular, los compuestos y composiciones farmacéuticamente de la invención actual son útiles en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con bromodominio en animales incluyendo seres humanos.

En aún otra modalidad particular, el método de tratamiento de enfermedades o afecciones de la enfermedad para la que está indicado el inhibidor de bromodominio comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención actual.

En aún otra modalidad particular, la enfermedad o afección de enfermedad para la que está indicado el inhibidor de bromodominio es autoinmunitaria,

inflamatoria o cáncer.

Los inhibidores de bromodominio se cree que son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejido, respuestas inflamatorias a la infección o la hipoxia, la activación
5 y la proliferación celular, el metabolismo de lípidos, la fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones virales.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias crónicas tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico,
10 esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, neumonía, miocarditis, pericarditis, miositis, eczema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades de la piel ampollosas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria
15 crónica, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis por lupus, vasculitis con afectación de
20 órganos tales como la glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritisnodososa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con afectación de órganos y el rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o
25 tratamiento de enfermedades o afecciones que involucran respuestas inflamatorias a las infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en
30 adultos, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes post-quirúrgicos, la sarcoidosis,

reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones virales tales como la gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión, tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (infarto cerebral), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de arteria coronaria, los procedimientos de derivación cardio-pulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de extremidad periférica.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos a través de la regulación de la APO-A1 como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis post-operatorio, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de infecciones virales tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus y virus de la viruela y otros virus de ADN. Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo hematológicos, epiteliales incluyendo carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

En una modalidad la enfermedad o afección para la cual un inhibidor de bromodominio se indica se selecciona de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tal como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumas mayores, hemorragia e isquemia. En esta modalidad el inhibidor del bromodominio se administraría en el punto de diagnóstico para reducir la incidencia de: SIRS, la aparición de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, ARDS, lesión renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal aguda y mortalidad.

En otra modalidad el inhibidor del bromodominio se administraría antes de

procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragias, daño tisular extenso, SIRS o MODS (síndrome de disfunción multiorgánica).

En una modalidad particular, la enfermedad o afección para el cual un
5 inhibidor de bromodominio se indica es la sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra modalidad, el inhibidor del bromodominio se indica para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra modalidad se indica un bromodominio para el tratamiento de quemaduras. En una modalidad la enfermedad o afección para el cual un inhibidor de bromodominio se indica se selecciona de
10 infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, herpes zóster, virus del papiloma humano, neoplasia de cuello uterino, infecciones por adenovirus, incluyendo aguda enfermedades respiratorias, infecciones de poxvirus tal como la viruela vacuna y viruela y el virus de la peste porcina africana. En una modalidad particular un
15 inhibidor de un bromodominio se indica para el tratamiento de infecciones por el virus del papiloma humano de la piel o el epitelio cervical.

El término “enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio”, se pretende que incluya cada uno de o todos los estados de enfermedad anteriores.

20 Si bien es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar como producto químico en bruto, es común para presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del
25 compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

Los compuestos y composiciones farmacéuticamente de la invención actual pueden usarse en combinación con otros fármacos que se utilizan en el
30 tratamiento/prevención/supresión o aminoración de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención actual pueden ser útiles. Tales otros

fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada allí para, de forma contemporánea o secuencialmente con un compuesto de la invención actual. Cuando se utiliza un compuesto de la invención actual contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la invención actual también se pueden preferir. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención actual incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la invención actual.

Una composición farmacéutica de la invención puede formularse como siendo compatible con su vía de administración pretendida, que puede ser preferiblemente una administración oral. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la administración por inhalación, tales como aerosoles o polvos secos; para la administración oral, tales en forma de comprimidos, cápsulas, geles, jarabes, suspensiones, emulsiones, elixires, soluciones, polvos o gránulos; para administración rectal o vaginal, por ejemplo en forma de supositorios; o para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril.

Los compuestos de la invención actual también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetil celulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Pharmaceutical Sciences 16^a edición de Remington, Osol, A. Ed. (1980).

Los derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I) de acuerdo a la invención actual se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que, cuando las condiciones típicas o preferidas experimentales (temperaturas de la reacción es decir, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.) se dan, otras

condiciones experimentales pueden también ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina. Los detalles de los procesos de acuerdo a la invención actual se detallan en la sección de ejemplos menciona a continuación.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales átomos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes isotópicamente marcadas de la presente invención las cuales son idénticas a aquellas descritas en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos del compuesto son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica predominante o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo en particular o elemento como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden prepararse generalmente al seguir los procedimientos análogos a aquellos descritos en los esquemas de reacción y/o en los Ejemplos en la presente a continuación, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

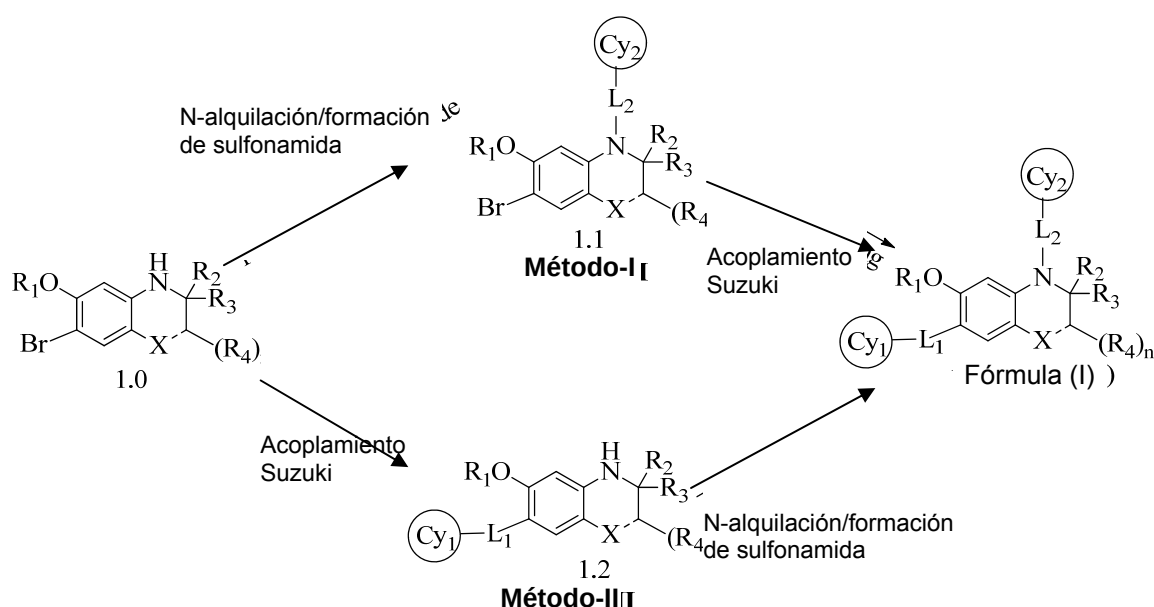
Las abreviaturas usadas en la especificación completa pueden resumirse a continuación con su significado particular.

MeOH—Metanol; EtOH—Etanol; DME—1,2-dimetoxietano; CHCl_3 —Cloroformo; DCM—Diclorometano; DMF—N,N-Dimetilformamida; DMSO—Dimetilsulfóxido; CDCl_3 —cloroformo deuterado; EtOAc—Etilacetato; CH_3CN —Acetonitrilo; THF—Tetrahidrofurano; TEA —Trietilamina; DIPEA—Diisopropiletilamina; TFA—ácido trifluoro acético; AcOH—Ácido acético; AlCl_3 —Cloruro de aluminio; AlBr_3 —Bromuro de aluminio; Br_2 —Bromo; NBS—N-bromosuccinimida; NCS—N-clorosuccinimida; MeI—Yoduro de metilo; KI—

Yoduro de potasio; fosfeno TPP-Trifenil; NaOAc-acetato de sodio; KOAc-acetato de potasio; Na₂SO₄-sulfato de sodio; H₂SO₄-ácido sulfúrico; HNO₃-ácido nítrico; HBr-ácido bromhídrico; NaHCO₃-bicarbonato de sodio; KHCO₃-bicarbonato de potasio; Na₂CO₃-carbonato de sodio; K₂CO₃-Carbonato de potasio; Cs₂CO₃-carbonato de cesio; NaH-Hidruro de sodio; t-BuOK-tert-butóxido de potasio; LDA-diisopropilamida de litio; n-BuLi-n-Butillitio; DIAD-Diisopropilazodicarboxilato; BBr₃-tribromuro de boro; NMP-N-Metil pirrolidina; DAST-Dietilaminosulfurtrifluoruro; AgBF₄-tetrafluoroborato de plata; NaN₃-Sodio azida; CuI-yoduro de cobre (I); SnCl₂.2H₂O-dihidrato de cloruro de estaño; NaBH₄-borohidruro de sodio; NaCNBH₃-Cianoborohidruro de sodio; (BOC)₂O-Di-tert-butildicarbonato; EDC.HCl-clorhidrato de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HOBt-1-hidroxibenzotriazol; POCl₃-oxicloruro de fósforo; SOCl₂-cloruro de tionilo; AcCl-cloruro de acetilo; Ac₂O-anhídrido acético; NH₄Cl-cloruro de amonio; NiCl₂-cloruro de níquel; H₂O₂-peróxido de hidrógeno; NaOEt-Etóxido de sodio; NaOMe-metóxido de sodio; NaOH-hidróxido de sodio; KOH-hidróxido de potasio; HCl-ácido clorhídrico; Pd(PPh₃)₄-tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0); Pd(dppf)Cl₂-[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), en complejo con diclorometano; Pd(OAc)₂-acetato de Paladio (II); BINAP-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno; TMS-CF₃-(Trifluorometil)trimetilsilano; TBAF-fluoruro de tetrabutilamonio; KCN-cianuro de potasio; Pd/C-Paladio sobre carbono activado; H₂O-Agua; Fe-Polvo de hierro; ML-mililitro; CCD-Cromatografía de capa delgada; TA-temperatura ambiente; h-hora; N-normalidad; M-molaridad; s-singlete; d-doblete; t-triplete; m-multiplete; ¹HRMN- resonancia magnética nuclear de protones; MS-espectroscopía de masas; LC-Cromatografía Líquida; H-protón; MHz-Mega hercios; Hz-Hercios; PPM-Partes por millón; Bs-singlete amplio; ES-Electro rocío; Conc-concentrado; g-Gramo y Mmol Mili mol.

Esquema de reacción General:

En un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación de derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I). En la presente se describe el proceso general para la preparación del compuesto de la fórmula (I).

Esquema de reacción-I:

En el Esquema de reacción-I, los compuestos de la fórmula-I se preparan en dos métodos:

- 5 **Método-I:** N-alkilación/formación de sulfonamida seguido por Acoplamiento Suzuki.

Método-II: Acoplamiento Suzuki seguido por N-alkilación/formación de sulfonamida.

N-alkilación/formación de sulfonamida:

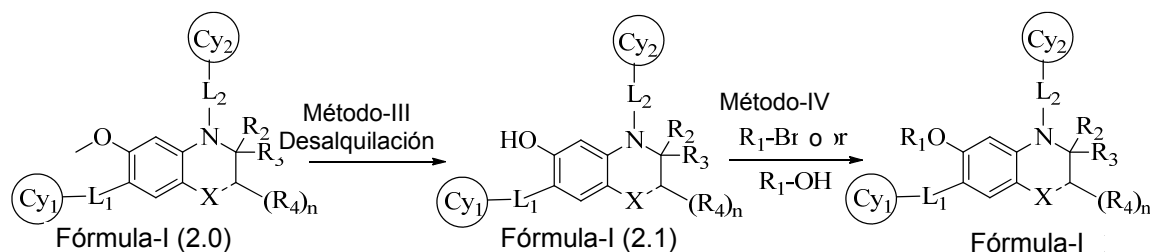
- 10 El compuesto de la fórmula-1.0 y 1.2 pueden sobrellevar la N-alkilación/sulfonilación con cloruro de sulfonilo/sulfonatos/derivados de haluro de alquilo en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, ACN, DMF, DCM, THF, Dioxano, y similares) y una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃, *t*-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, Piridina, y similares) a una temperatura de alrededor de 0°C a 50°C
- 15 por alrededor de 2-48 h para proporcionar al compuesto de la fórmula-1.1 y compuesto de la fórmula (I) respectivamente.

Acoplamiento Suzuki:

- Un compuesto de la fórmula (I) y un compuesto de la fórmula-1.2 puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula-1.1 y un compuesto de la
- 20 fórmula-1.0 con Cy₁-ácido borónico/éster respectivamente en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, DME/H₂O, 1,4-Dioxano/H₂O, DMF, DMSO, y similares), una base adecuada (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc, y similares) y un catalizador de Pd adecuado (por ejemplo, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)₂Cl₂, y similares) a una temperatura de alrededor de 60°C a 150°C por

alrededor de 2 a 24 h.

Esquema de reacción-II:



Método-III: (Desalquilación):

5 El compuesto de la fórmula-I (2.0) puede tratarse con ácido fuerte (por ejemplo, BBr₃, HCl, HBr, y similares) en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, DCM, CHCl₃, DCE o 1,4-Dioxano, y similares) a una temperatura de alrededor de -78°C a 35°C por alrededor de 2 a 24 h para proporcionar el compuesto de la fórmula-I (2.1).

10 **Método-IV:** Este método puede llevarse a cabo en cualquiera de los procedimientos alternativos dados a continuación.

O-alkilación: El compuesto de la fórmula- I (2.1) puede sobrellevar la O-alkilación con R₁-Br en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, DMF, ACN, THF, Dioxano, y similares) y una base adecuada (por ejemplo, NaH, Cs₂CO₃, *t*-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, Piridina, y similares) a una temperatura de alrededor de 20°C a 120°C por alrededor de 2 a 48 h para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

Reacción Mitsunobu o tipo Mitsunobu: El compuesto de la fórmula-I (2.1) puede tratarse con R₁-OH en la presencia de trifenilfosfina, y un reactivo adecuado como DIAD o DEAD en un solvente adecuado (por ejemplo, Éter dietílico, THF, y similares) a una temperatura de alrededor de 0°C a 35°C por alrededor de 8 a 24 h para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

EJEMPLOS

Aunque la invención se ha ilustrado por ciertos de los ejemplos precedentes, no se debe considerar como limitante de este modo, sino que, la invención abarca el área genérica como se describe en la presente. Varias modificaciones y modalidades pueden hacerse sin separarse del espíritu y alcance del mismo.

Los datos MS proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se

obtuvieron como sigue:

Espectro de masa: LC/MS Agilent 6120 Quadrapole LC/MS.

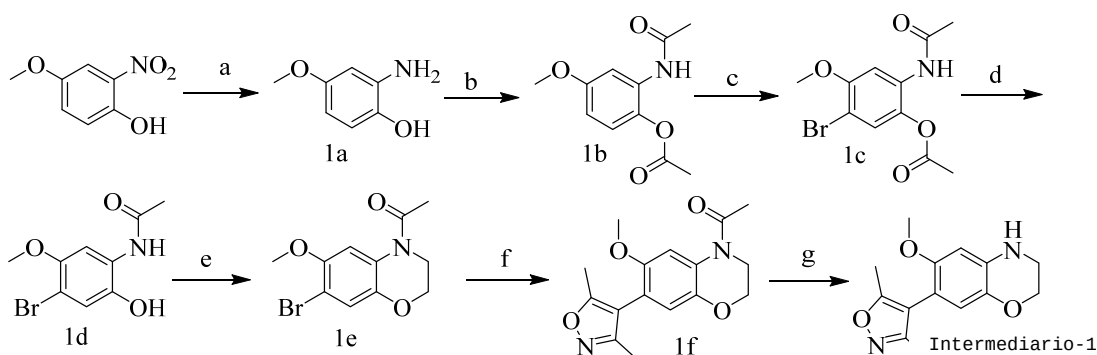
Los datos RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

5 ^1H -RMN: Varian 400 MHz.

La química de microondas se realizó en un CEM Explorer.

El procedimiento para los compuestos de la fórmula (I) se detallan en la presente a continuación por etapas incluyendo la síntesis general de varios intermediarios involucrados en el proceso de manufactura de los compuestos de
10 acuerdo a la presente invención.

Intermediario-1: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



Etap-a: Síntesis de 2-amino-4-metoxifenol

15 A una solución de 4-metoxi-2-nitrofenol (5.0 g, 29.58 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó 10% Pd-C (2.5 g) y se agitó bajo una presión de globo de H_2 a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una cama de Celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino (4.0 g, 97%). El producto crudo se
20 llevó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.75–6.60 (m, 1H), 6.40–6.28 (m, 1H), 6.25–6.15 (m, 1H), 3.75–3.60 (bs, 3H); LC-MS: m/z 140.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etap-a-b: Síntesis de 2-acetamido-4-metoxifenilacetato

A una solución helada de 2-amino-4-metoxifenol (5 g, 35.97 mmol) en THF
25 (130 mL) se agregó trietilamina (25 mL, 179.85 mmol) y se agitó por 10 min antes de que cloruro de acetilo (7.7 mL, 107.91 mmol) se agregara. Luego, la mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la

mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO_3 (hasta pH ~8) y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener el residuo. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin
 5 purificación adicional (5.0 g, 62%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.75 (bs, 1H), 7.25–7.10 (m, 1H), 7.05–6.95 (m, 1H), 6.70–6.60 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS: m/z 224.1 ($\text{M}+1$)⁺.

Etap-a-c: Síntesis de 2-acetamido-5-bromo-4-metoxifenilacetato

A una solución helada de 2-acetamido-4-metoxifenil acetato (5.0 g, 22.42
 10 mmol) en DMF (65 mL) se agregó N-bromosuccinimida (4.79 g, 26.90 mmol) en porciones y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (4.0 g, 59%). ^1H RMN
 15 (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20–7.10 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LC-MS: m/z 302.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Etap-a-d: Síntesis de N-(4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)acetamida

A una solución de 2-acetamido-5-bromo-4-metoxifenil acetato (1.0 g, 3.29
 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1.36 g, 9.86 mmol) en
 20 porciones y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron bajo vacío. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.7 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):
 δ 9.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-
 25 MS: m/z 262.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Etap-a-e: Síntesis de 1-(7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona

A una solución de N-(4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)acetamida (0.60 g, 2.30
 mmol) en DCM (7.5 mL) y CH_3CN (4.5 mL) se agregaron 1,2-dibromoetano (0.8 mL,
 30 9.23), NaOH (0.37 g, 9.23 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0.12 g) y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se

diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.5 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05–7.80 (bs, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.21 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 288.0 (M+1)⁺.

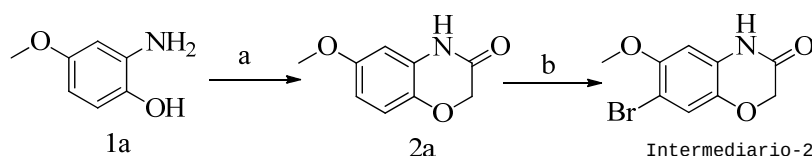
Etapaf: Síntesis de 1-(7-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona

A una solución de 1-(7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona (0.45 g, 1.57 mmol) en 1,2-DME (4.5 mL) y H₂O (1.5 mL) se agregaron ácido 3,5-dimetilisoxazol borónico (0.66 g, 4.72 mmol), carbonato de sodio (0.42 g, 3.93 mmol) y se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 20 min. Luego, tetraquistrifenilfosfinpaladio(0) (0.09 g, 0.078 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el residuo. El residuo obtenido se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional (0.3 g, 66%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00–7.80 (bs, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.23 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 303.1 (M+1)⁺.

Etapag: Síntesis de 7-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 1-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona (0.3 g, 0.99 mmol) en MeOH (3 mL) y H₂O (1 mL) se agregó KOH (0.35 g, 6.35 mmol) y se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo obtenido se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional (0.2 g, 77%); LC-MS: *m/z* 261.1 (M+1)⁺.

Intermediario-2: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



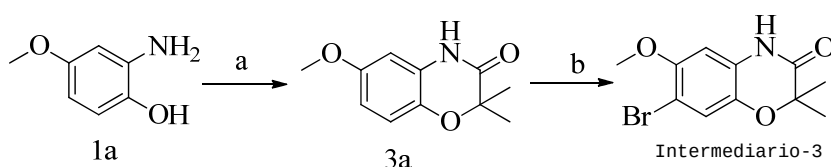
Etap-a: Síntesis de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución helada de 2-amino-4-metoxifenol (4 g, 28.77 mmol) en CH₃CN (50 mL) se agregó K₂CO₃ (12.0 g, 86.33 mmol) y se agitó por 10 min antes de que
 5 cloruro de 2-cloroacetilo (3.43 g, 57.55 mmol) se agregara. Luego, la mezcla de reacción se dejó agitar a 100°C por 2 h. Después de la terminación de la reacción, la reacción se concentró y se trató con agua helada para estrellar los sólidos. Los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron bajo vacío (4.1 g, 78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.61 (bs, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.50–6.47
 10 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 178.2 (M-1)⁺.

Etap-a-b: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

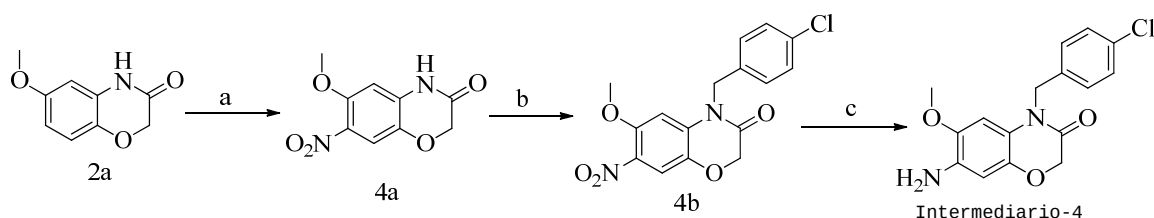
A una solución helada de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (4.0 g, 22.9 mmol) en DMF (50 mL) se agregó N-bromosuccinimida (10.17 g, 58.0 mmol) en porciones y se agitó a TA por 3 h. Después de la terminación de la reacción, la
 15 mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron bajo vacío (4.0 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 257.0 (M-1)⁺.

Intermediario-3: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona
 20



El proceso para la preparación es similar para aquella descrita en el Intermediario-2. El compuesto deseado se obtiene como un sólido blanco (0.09 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.64 (bs, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (s, 1H),
 25 3.76 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

Intermediario-4: Síntesis de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Etap-a: Síntesis de 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución helada de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.60 g, 3.35 mmol) en AcOH (1.8 mL) se agregó gota a gota 70% HNO₃ (0.6 mL) y se agitó a TA por 15 min. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 g), los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.60 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 223.1 (M-1)⁺.

Etap-a-b: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

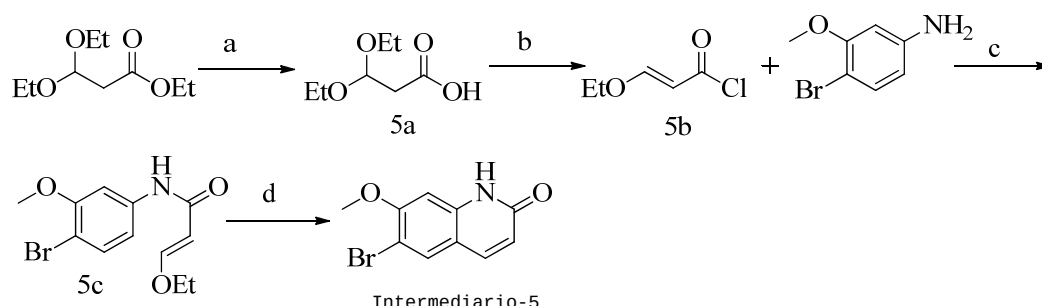
A una solución de 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.60 g, 2.67 mmol) en DMF (6 mL) se agregaron K₂CO₃ (1.06 g, 7.68 mmol), seguido por la adición de bromuro de 4-clorobencilo (0.41 g, 2.00 mmol), y se agitó a 80°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 g), los sólidos separados se filtraron, los sólidos se lavaron vigorosamente con agua y se secaron bajo presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.48 g, 51%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

Etap-a-c: Síntesis de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución de 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.48 g, 1.38 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (2.5 mL) a TA se agregaron NH₄Cl (0.22 g, 4.14 mmol) seguido por polvo de Fe (0.39 g, 7.00 mmol) y se calentaron a reflujo a 100°C por 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (50 mL), agua (50

mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (malla de 100-200) para otorgar el compuesto del título (0.20 g, 46%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); LC-MS: m/z 319.1 ($M+1$) $^+$.

Intermediario-5: Síntesis de 6-bromo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa-a: Síntesis de ácido 3,3-dietoxipropanoico

A una suspensión agitada de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (15.0 g, 78.88 mmol) en agua (32 mL) se agregó NaOH (4.10 g, 102.6 mmol) y se calentó a 110°C por 1.5 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a pH~3 con HCl acuoso 3 N y se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (11.50 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.20 (s, 1H), 4.81 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.58–3.59 (m, 2H), 3.48–3.40 (m, 2H), 2.60–2.40 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

Etapa-b: Síntesis de cloruro de 3-etoxiacriloilo

A un compuesto helado de ácido 3,3-dietoxipropanoico (5.00 g, 31.05 mmol) se agregó cloruro de tionilo (10.0 mL, 142.9 mmol) sobre un periodo de 10 min., y se agitó a 80°C por 1.5 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se secó bajo presión reducida para otorgar el producto del título como un líquido marrón oscuro (3.0 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Etapa-c: Síntesis de (*E/Z*)-N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

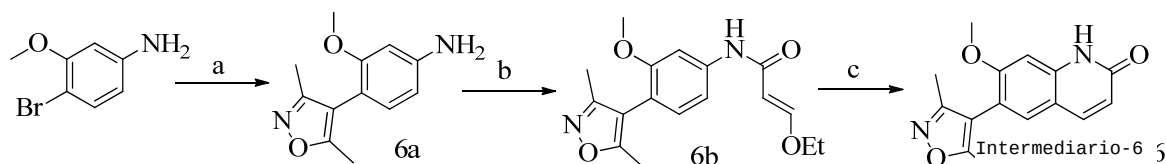
A una solución helada de 4-bromo-3-metoxianilina (3.00 g, 14.85 mmol) en piridina (20 mL) se agregó cloruro de (*E/Z*)-3-etoxiacriloilo (2.98 g, 22.27 mmol) sobre

un periodo de 5 min. y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAC (150 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con HCl acuoso 1 N (100 mL), agua (150 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (3.20 g, 72%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.86 (s, 1H), 7.54–7.42 (m, 3H), 7.12–7.08 (m, 1H), 5.50 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.95 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 301.1 ($M+1$) $^+$.

Etapad: Síntesis de 6-bromo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

Una solución de (*E/Z*)-N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida (3.0 g, 10.0 mmol) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) se agitó a TA por 1 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada; los sólidos separados se filtraron, los sólidos se lavaron vigorosamente con agua y se secaron bajo presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2.08 g, 82%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.70 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.36 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); LC-MS: m/z 256.0 ($M+1$) $^+$.

Intermediario-6: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapaa: Síntesis de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metoxianilina

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-f del intermediario-1. El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.6 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.30–6.19 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-MS: m/z 219.2 ($M+1$) $^+$.

Etapab: Síntesis de (*E*)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

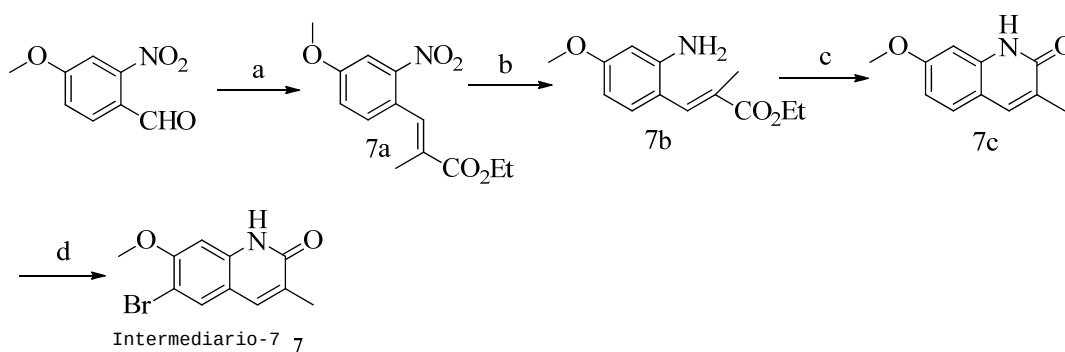
El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-c del intermediario-5. El compuesto deseado obtenido como un sólido amarillo pálido (0.4 g, 46%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.85 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.22–7.21 (m, 1H), 7.11–

7.09 (m, 1H), 5.53 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.98–3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.30–1.22 (m, 2H); LC-MS: m/z 317.2 ($M+1$)⁺.

Etapa-c: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-d del intermediario-5. El compuesto deseado obtenido como un sólido blanquecino (0.2 g, 59%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.76 (bs, 1H), 7.82 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.35 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 271.1 ($M+1$)⁺.

Intermediario-7: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona



10

Etapa-a: Síntesis de (E)-etil 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-2-metilacrilato

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.44 g, 11.04 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se agregaron 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (1.0 g, 5.52 mmol) y etil-2-(trifenil fosforaniliden)propanoato (2.0 g, 5.52 mmol), se dejó agitar a TA por 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (100–200 malla) para otorgar el producto del título como un sólido marrón (0.33 g, 22%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 4.28 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

20

Etapa-b: Síntesis de (E)-etil 3-(2-amino-4-metoxifenil)-2-metilacrilato

A una solución de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (0.33 g, 1.23 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron HCl concentrado (2.0 mL) y SnCl₂·2H₂O (1.46 g, 6.05 mmol) se agitó a 80°C por 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Las capas

25

orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna al usar gel de sílice (100–200 malla) para otorgar el producto del título como un sólido marrón (0.2 g, 69%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.20–4.10 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 236.2 ($M+1$) $^+$.

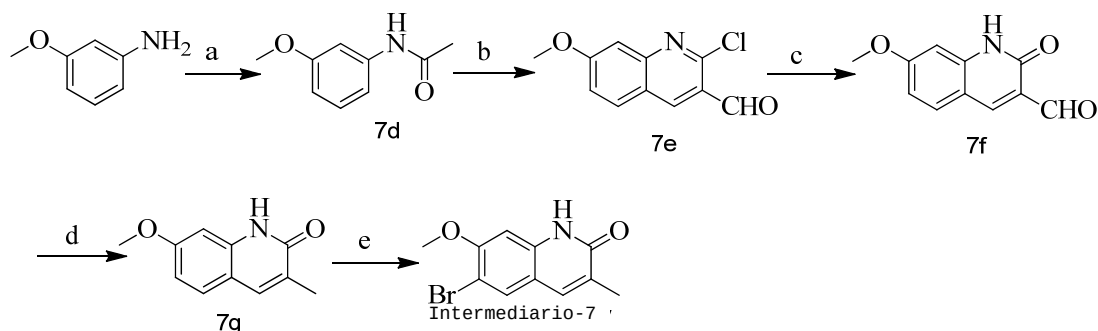
Etap-a-c: Síntesis de 7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

Una solución de (E)-etil 3-(2-amino-4-metoxifenil)-2-metilacrilato (0.13 g, 0.55 mmol) en dioxano. HCl (4 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó a TA y se concentró, se neutralizó con solución acuosa fría de NaHCO_3 . El residuo se extrajo con EtOAc (200 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino (0.06 g, 58 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.59 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.79–6.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 190.2 ($M+1$) $^+$.

Etap-a-d: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del Intermediario-2. El compuesto deseado obtenido como un sólido blanquecino (0.06 g, 53%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.72 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 268.0 ($M+1$) $^+$.

Procedimiento alternativo: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona



Etap-a-a: Síntesis de N-(3-metoxifenil)acetamida

A una solución helada de 3-metoxianilina (40 g, 325.0 mmol) en AcOH (40 mL) se agregó anhídrido acético (40 mL) gota a gota y se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; el sólido se filtró y se lavó con agua, se secó bajo presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=2.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-MS: m/z 166.2 (M+1)⁺.

Etapa-b: Síntesis de 2-cloro-7-metoxiquinolina-3-carbaldehído

POCl₃ (339 mL, 3636.0 mmol) se agregó gota a gota a DMF (112 mL, 1454.4 mmol) a 0°C, después de agitarse por 5 min, N-(3-metoxifenil)acetamida (60 g, 363.6 mmol) se agregó y la solución resultante se calentó a 100°C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada; el sólido se filtró y se lavó con agua, se secó bajo presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (88 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.5 Hz, 9.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); LC-MS: m/z 222.1 (M+1)⁺.

Etapa-c: Síntesis de 7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

Una suspensión de 2-cloro-7-metoxiquinolina-3-carbaldehído (8.0g, 36.2 mmol) en 70% de ácido acético (370 mL) se calentó a 110°C por 16 h. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado; el sólido se filtró y se lavó con agua, se secó bajo presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (5.6 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.5 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: m/z 204.1 (M+1)⁺.

Etapa-d: Síntesis de 7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

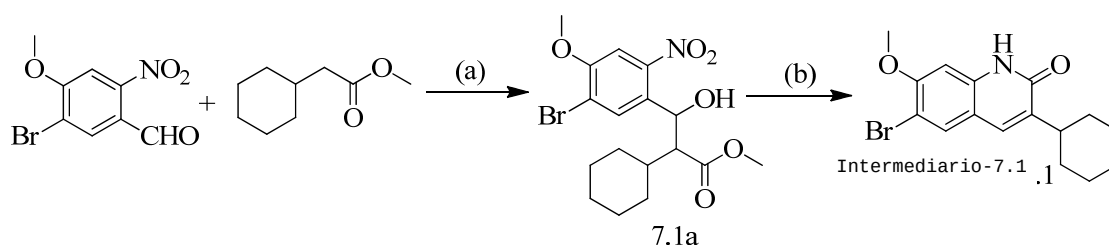
A una solución helada de 7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (6 g, 29.55 mmol) en TFA (110 mL) se agregó trietilsilano (13.2 mL) gota a gota y se agitó a TA por 16h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; el sólido se filtró y se lavó con agua, se secó bajo presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido crudo amarillo pálido (6 g). ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 190.1 (*M*+1)⁺.

Etapa-e: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del Intermediario-2.

5 **Intermediario-7.1:** Síntesis de 6-bromo-3-ciclohexilo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona:



Etapa-a: Síntesis de 3-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)-2-ciclohexilo-3-hidroxiopropanoato de metilo

10 A una solución de 2-ciclohexiloacetato de metilo (0.39 g, 2.49 mmol) en THF (20 mL) a -78°C se agregó LDA 2.0 M en THF (2.4 mL, 4.80 mmol) y se agitó por 1 h a las mismas condiciones, luego se agregó 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (0.5 g, 1.92 mmol) en THF y se agitó a -78°C por 2h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (150

15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación (0.07 g crudo).

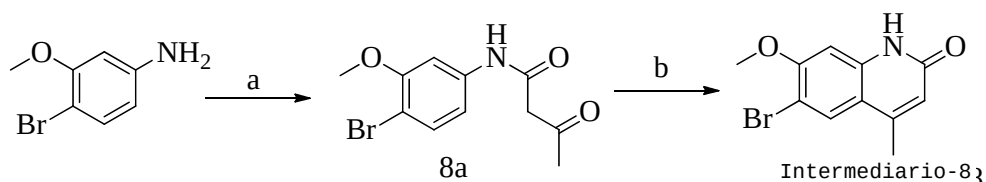
Etapa-b: Síntesis de 6-bromo-3-ciclohexilo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

A una solución de 3-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)-2-ciclohexilo-3-hidroxi propanoato de metilo (0.5 g, 1.29 mmol) en AcOH (10 mL) se agregó polvo de hierro

20 (0.2 g, 3.88 mmol) y se agitó a 80°C por 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y el filtrado combinado se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación (crudo-0.4 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 7.89 (s,

25 1H), 7.59 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 4H); LC-MS: *m/z* 336.1 (*M*+1)⁺.

Intermediario-8: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4-metilquinolin-2(1H)-ona



Etap-a: Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-oxobutanamida

A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxianilina (0.5 g, 2.47 mmol) en tolueno (5 mL) se agregaron etilacetoacetato (0.5 mL, 3.71), etóxido de sodio (0.34 g, 4.94 mmol), y se calentó a 110°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAC (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna al usar gel de sílice (malla de 60-120) para otorgar el producto del título como un sólido amarillo (0.4 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.11–7.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); ES-MS: *m/z* 286.1 (M+1)⁺.

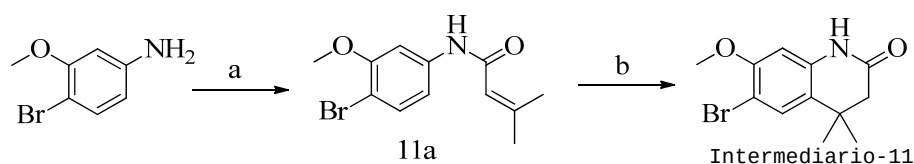
Etap-a-b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4-metilquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-d del intermediario-5. El compuesto deseado obtenido como un sólido amarillo pálido (0.33 g, 90%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.56 (bs, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 268.1 (M+1)⁺.

Los intermediarios a continuación 9 y 10 se prepararon de acuerdo al protocolo anterior.

Int No.	Estructura	Datos de caracterización	Int No.	Estructura	Datos de caracterización
9		LC-MS: <i>m/z</i> 323.3 (M+1) ⁺ .	10		LC-MS: <i>m/z</i> 297.0 (M+1) ⁺ .

Intermediario-11: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona:



Etap-a: Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metilbut-2-enamida

Una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (2.0 g, 9.90 mmol) en cloroformo (20

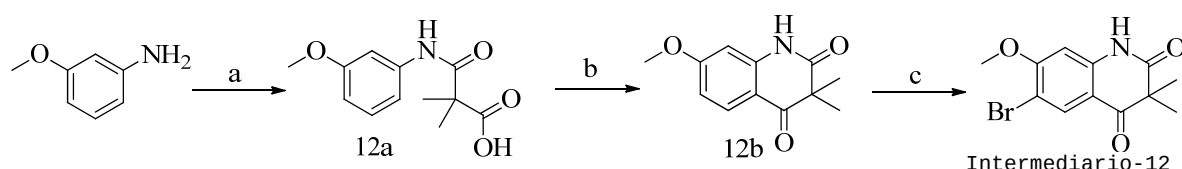
mL) se agregó cloruro de 3-metilbut-2-enoilo y se calentó a reflujo por 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa fría de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (1.7 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 7.56 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); LC-MS: m/z 284.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Etap-a: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-

ona

N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metilbut-2-enamida (0.5 g, 1.76 mmol) se calentó a 130°C antes de que cloruro de aluminio (0.35 g, 2.64 mmol) se agregara en porciones sobre un periodo de 1.5 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna al usar gel de sílice (malla de 100-200) para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino. (0.15 g, 31%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.19 (s, 6H); ES-MS: m/z 285.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Intermediario-12: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona



Etap-a: Síntesis de ácido 3-((3-metoxifenil)amino)-2,2-dimetil-3-

oxopropanoico

Una solución de ácido 2,2-dimetilmalónico (5.3 g, 40.65 mmol) y cloruro de tionilo (3.5 mL, 48.78 mmol) en THF (20 mL) se calentó a reflujo por 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y solución se agregó lentamente en una solución de 3-metoxi anilina (5 g, 40.65 mmol) y trietilamina (5.6 mL, 40.65 mmol) en THF (20 mL) a 0°C , luego la mezcla de reacción se dejó agitar a TA por 1h.

Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con solución 5N de NaOH ($p^H \sim 9-11$), se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado y el precipitado resultante se recolectó y se lavó con agua para otorgar el producto del título como un sólido blanco (2.5 g, 29%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.65 (bs, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.33 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 6.63–6.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ES-MS: m/z 236.1 ($M-1$) $^-$.

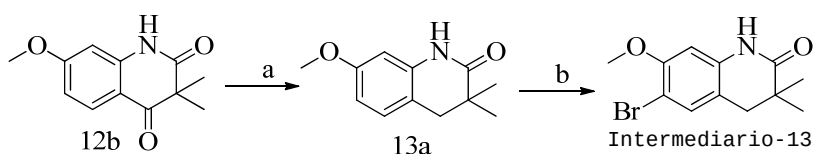
Etap-a-b: Síntesis de 7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona

Una solución de ácido 3-((3-metoxifenil) amino)-3-oxopropanoico (0.5 g, 2.39 mmol) en ácido polifosfórico (5 mL) se calentó a 130°C por 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (60-120 malla) para otorgar el producto del título como un sólido amarillo (0.25 g, 54 %); ES-MS: m/z 220.1 ($M+1$) $^+$.

Etap-a-c: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del intermediario-2. El compuesto deseado obtenido como un sólido blanco 0.15 g (73%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); LC-MS: m/z 299.1 ($M+1$) $^+$.

Intermediario-13: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Etap-a-a: Síntesis de 7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

A una solución agitada de 7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona (0.25 g, 1.14 mmol) en AcOH (28 mL), se agregaron Ac_2O (0.12 mL), H_2SO_4 concentrado (0.02 mL), 10% Pd-C luego se hidrogenó usando presión de la vejiga de hidrógeno a TA por 16 h. Luego la mezcla de reacción se filtró, $NaHCO_3$ en polvo se agregó al filtrado y se extrajo con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna al usar gel de sílice (60-120 malla) para otorgar el

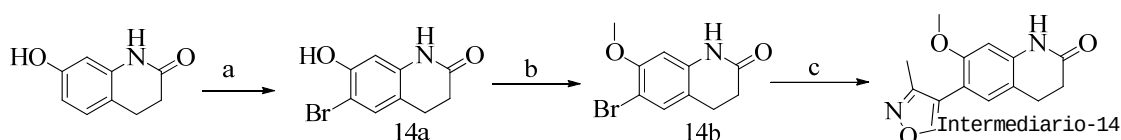
producto del título como un sólido amarillo pálido (0.15 g, 65%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.50–6.43 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.03 (s, 6H); LC-MS: m/z 206.2 ($M+1$) $^+$.

Etapa-b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-

ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del intermediario-2. El compuesto deseado obtenido como un sólido blanco (0.09 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.03 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.03 (s, 6H); LC-MS: m/z 286.1 ($M+1$) $^+$.

Intermediario-14: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Etapa-a: Síntesis de 6-bromo-7-hidroxi-3, 4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del intermediario-2. El compuesto deseado obtenido como un sólido blanco (2.2 g, 75%); ^1H RMN (400 MHz DMSO- d_6) δ 9.46 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.82 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); ES-MS m/z 244.1 ($M+1$) $^+$.

Etapa-b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3, 4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

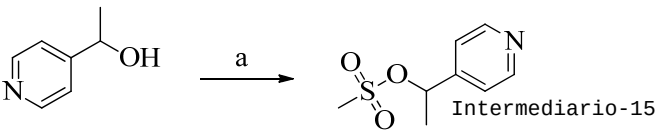
A una suspensión agitada de 6-bromo-7-hidroxi-3, 4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2.2 g, 9 mmol) en etanol se agregó K_2CO_3 (2.49 g, 18.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 h, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y yoduro de metilo (2.5 g, 18.1 mmol), KI (0.075 g, 18.1 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (10 % EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (1.7 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz DMSO- d_6) δ 10.07 (bs, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81- 2.78 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H); ES-MS m/z 256.1 ($M+1$) $^+$.

Etapa-c: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-f del intermediario-1. El

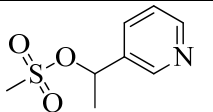
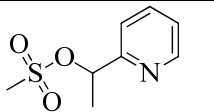
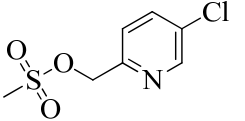
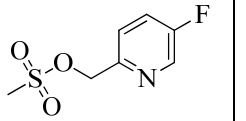
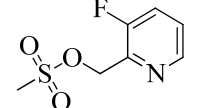
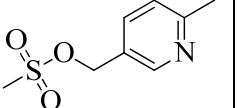
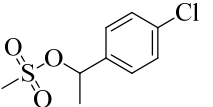
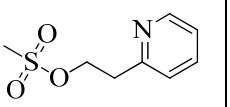
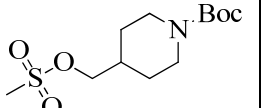
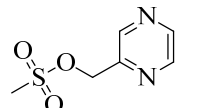
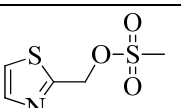
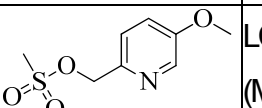
compuesto deseado obtenido como un sólido blanquecino (0.150 g, 47 %). ¹H RMN (400 MHz DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ES-MS *m/z* 273.1 (M+1)⁺.

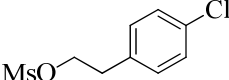
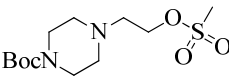
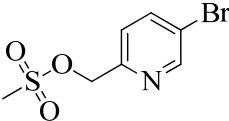
5 **Intermediario-15:** Síntesis de 1-(piridin-4-il)etilmetanosulfonato



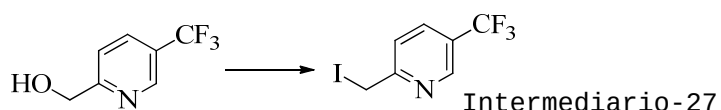
Etapa-a: A una solución helada de 1-(piridin-4-il)etanol (0.25 g, 2.07 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron trietilamina (0.58 mL, 4.14 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0.32 mL, 4.14 mmol) y se agitó a TA por 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.42 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.80 (qt, J=6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.60 (d, J =6.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 202.1 (M+1)⁺.

Los Intermediarios 16 a 26, 26a, 26b, 26c y 26d a continuación se prepararon de acuerdo al protocolo anterior.

Int No.	Estructura	Datos de caracterización	Int No.	Estructura	Datos de caracterización
16		-	17		LC-MS: <i>m/z</i> 202.1 (M+1) ⁺ .
18		LC-MS: <i>m/z</i> 221.1 (M+1) ⁺ .	19		-
20		LC-MS: <i>m/z</i> 206.1 (M+1) ⁺ .	21		-
22		-	23		ES-MS: <i>m/z</i> 202.1 (M+1) ⁺ .
24		-	25		ES-MS: <i>m/z</i> 189.1 (M+1) ⁺ .
26		ES-MS: <i>m/z</i> 194.1 (M+1) ⁺ .	26a		LC-MS: <i>m/z</i> 218.1 (M+1) ⁺ .

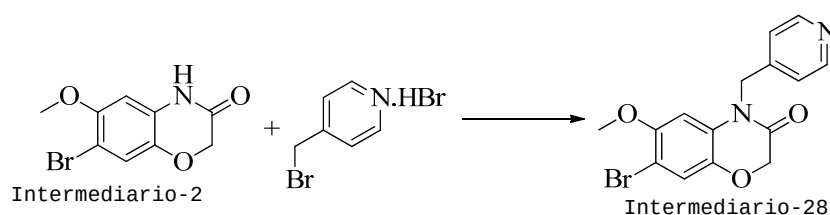
26b		-	26c		-
26d		-			

Intermediario-27: Síntesis de 2-(iodometil)-5-(trifluorometil)piridina



A una solución agitada de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (0.9 g, 5.02 mmol) en THF anhidro (10 mL), trifenilfosfina (1.97 g, 7.54 mmol), imidazol (1.02 g, 15.08 mmol) y yodo (1.92 g, 7.54 mmol) se agregaron secuencialmente a TA. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso (20 mL). El solvente orgánico se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice y 2% EtOAc en hexano como eluyente) para otorgar el compuesto del título (0.30 g, 20%). ¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz: δ 8.82 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.1 & 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 287.8 (M+1)⁺.

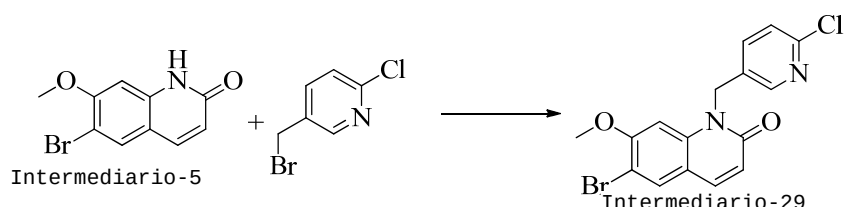
Intermediario-28: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4] oxazin-3(4H)-ona (**Método-A**)



A una solución del intermediario-2 (0.5 g, 1.98 mmol) en CH₃CN (20 mL) se agregaron carbonato de cesio (1.58 g, 4.85 mmol) seguido por 4-(bromometil)piridina. HBr (0.73 g, 2.91 mmol) y se agitó a 60°C por 6h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se

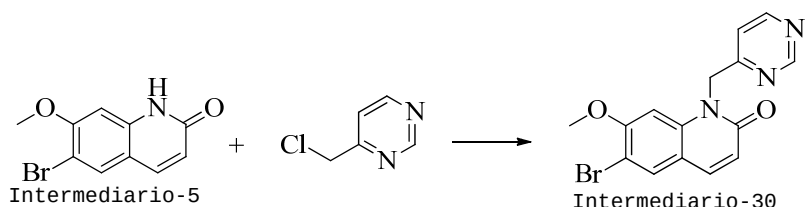
concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (malla de 100-200) para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino (0.52 g, 74%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 7.31–7.30 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

5 **Intermediario-29:** Síntesis de 6-bromo-1-((6-cloropiridin-3-il) metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (**Método-B**)



A una solución de intermediario-5 (0.2 g, 0.78 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron carbonato de potasio (0.32 g, 0.99 mmol) seguido por 2-cloro-5-
 10 (clorometil)piridina (0.33 g, 2.36 mmol) y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativo para otorgar el producto del título como un sólido
 15 blanquecino (0.05 g, 17%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=5.9$ & 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.60 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: m/z 379.0 ($M+1$) $^+$.

20 **Intermediario-30:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (**Método-C**)

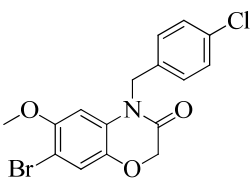
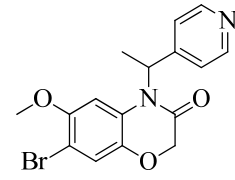
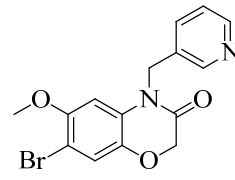
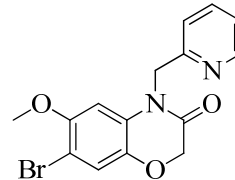
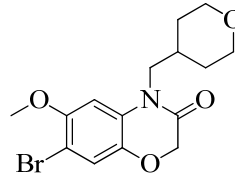


A una solución agitada de intermediario-5 (0.15 g, 0.59 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron 60% NaH (0.035 g, 0.088 mmol), 4-(clorometil)pirimidina (0.113 g, 0.88 mmol), y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla
 25 de reacción se vertió en agua helada, se diluyó con EtOAC (30 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El

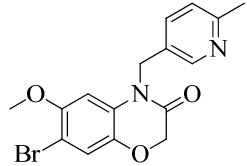
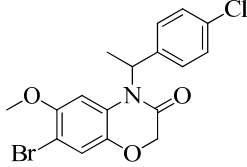
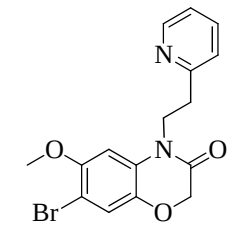
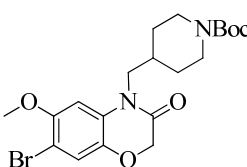
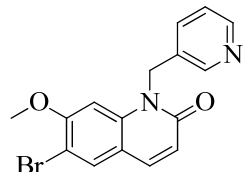
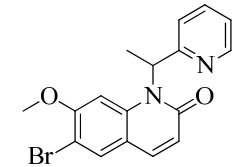
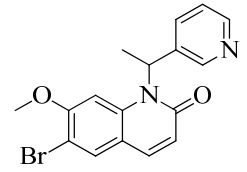
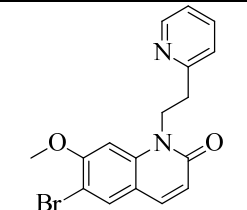
residuo se purificó en gel de sílice (malla de 100-200) para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino (0.08 g, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07–9.06 (m, 1H), 8.73 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 346.1 (M+1)⁺.

Los intermediarios a continuación se prepararon al usar los tres diferentes métodos anteriores. Esta reacción de N-alkilación puede realizarse al usar el reactivo apropiado que tiene haluro de alquilo/mesilato en la presencia de una base adecuada.

10

Int No.	Estructura	Método	Datos de caracterización
31		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.10 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.67 (s, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 382.1 (M+H) ⁺ .
32		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.56 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.15–6.05 (m, 1H), 4.74–4.65 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.1.0 (M+1) ⁺ .
33		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.63–8.56 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 351.0 (M+1) ⁺ .
34		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.66 (td, <i>J</i> =7.6 & 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 349.0 (M+1) ⁺ .
35		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.26 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (dd, <i>J</i> =11.6 & 2.8 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 358.1

			(M+1) ⁺ .
36		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.60 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.4 & 3.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.14 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.83 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.0 (M+1) ⁺ .
37		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> =8.8 & 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 381.0 (M+1) ⁺ .
38		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.84 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =7.6 & 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.0 (M+1) ⁺ .
39		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =8.8 & 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 384.0 (M+1) ⁺ .
40		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 367.0 (M+1) ⁺ .
41		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 381.0 (M+1) ⁺ .
42		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59–8.58 (m, 1H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.23–6.18 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 365.0 (M+1) ⁺ .

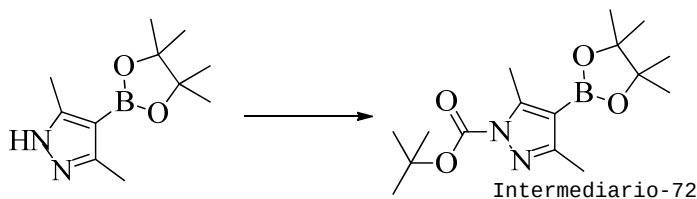
43		A	LC-MS: m/z 363.0 (M+1) ⁺ .
44		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.45–7.35 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.13–6.11 (m, 1H), 4.72–4.63 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.78 (d, J =6.9 Hz, 3H); ES-MS: m/z 398.1 (M+1) ⁺ .
45		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, J =4.4 Hz, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.29–7.21 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (t, J =7.0 Hz, 2H); LC-MS: m/z 363.0 (M+1) ⁺ .
46		A	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25–4.14 (m, 2H), 4.15–3.80 (m, 5H), 2.75–2.60 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40–1.25 (m, 2H).
47		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J =3.9 & 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, J =9.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.84(s, 3H); LC-MS: m/z 346.0 (M+1) ⁺ .
48		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.57–8.55 (m, 1H), 8.18–8.15 (m, 2H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.49 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.67 (d, J =6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 361.0 (M+1) ⁺ .
49		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.50–8.48 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 2H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.48-6.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.68 (d, J =6.4 Hz, 3H); LC-MS: m/z 359.0 (M+1) ⁺ .
50		A	LC-MS: m/z 359.1 (M+1) ⁺ .

51		A	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.49 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 365.0 (M+1) ⁺ .
52		A	¹ H RMN (400 MHz DMSO-d ₆): δ 8.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23–8.21 (m, 2H), 8.01 (t, J=9.3 Hz, 2H), 7.80–7.78 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 395.0 (M+1) ⁺ .
53		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.1 (M+1) ⁺ .
54		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74–8.73 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 348.0 (M+1) ⁺ .
55		B	ES-MS: <i>m/z</i> 367.1 (M+1) ⁺ .
56		B	LC-MS: <i>m/z</i> 353.0 (M+1) ⁺ .
57		B	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.66 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.71 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 414.8 (M+1) ⁺ .
58		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.23 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 377.1 (M+1) ⁺ .

59		B	ES-MS: m/z 377.0 (M+1) ⁺ .
60		B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.56 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LC-MS: m/z 361.0 (M+1) ⁺ .
61		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.55 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 393.0 (M+1) ⁺ .
62		B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J =8.3 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.45 (t, J =7.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (t, J =7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); LC-MS: m/z 406.0 (M+1) ⁺ .
63		B	LC-MS: m/z 427.1 (M+H, 97.56%).
64		B	LC-MS: m/z 429.1 (M+2) ²⁺ .
65		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J =4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); LC-MS: m/z 391.0 (M+1) ⁺ .
66		B	LC-MS: m/z 375.1 (M+1) ⁺ .
67		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J =4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LC-MS: m/z 359.1 (M+1) ⁺ .

68		B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.49–8.48 (m, 1H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.42–7.40 (m, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 413.0 (M+1) ⁺ .
69		B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.55 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (dt, <i>J</i> =7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20–7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.23–1.07 (m, 2H), 0.83–0.78 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 385.1 (M+1) ⁺ .
70		C	¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.49 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); MS (ES) <i>m/e</i> 347.0 (M+2) ²⁺ .
71		C	¹ HNMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (LC) <i>m/e</i> 378.0 (M+1) ⁺ .

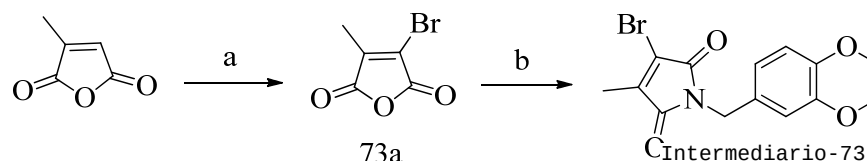
Intermediario-72: Síntesis de 3, 5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de tert-butilo



- 5 A una solución agitada de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.5 g, 2.25 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 mL) y solución de Na₂CO₃ 2 M(2.5 mL) se agregó Anhídrido de Boc (0.62 mL, 2.70 mmol) y se agitó a TA por 48 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato
- 10 de sodio y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (malla de 100-200) para aislar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.45 g, 62%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (s, 12H);

LC-MS: m/z 323.2 ($M+1$)⁺.

Intermediario-73: Síntesis de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona



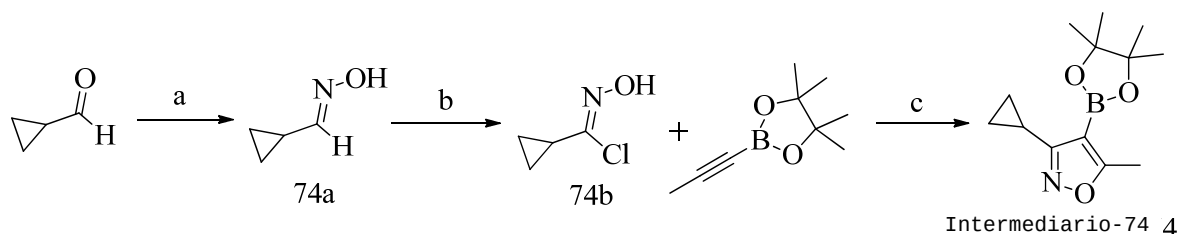
5 **Etapa-a:** Síntesis de 3-bromo-4-metilfuran-2,5-diona

Una mezcla agitada de 3-metil-2,5-furandiona (2.0 g, 17.85 mmol), AlBr_3 (0.11 g, 3.18 mmol) y Br_2 (1.6 mL, 71.4 mmol) se calentó durante la noche a 120°C. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con 0.1% HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo, el cual se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación (3.20 g, crudo). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.21 (s, 3H).

Etapa-b: Síntesis de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

Una solución agitada de 3-bromo-4-metil-2,5-furandiona (1.0 g, 5.29 mmol) en ácido acético (10 mL) se trató con 1-[3,4-bis(metiloxi)fenil]metanamina (0.8 g, 5.29 mmol) a TA. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 100°C. Tras la terminación de la reacción (CCD), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se tomó en AcOH (20 mL) y AcONa (0.315 g, 4.23 mmol) se agregó a la solución anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua fría, antes de extraerse con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (elución 10% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1.0 g, 55.8%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.95–6.92 (m, 2H), 6.81–6.77 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: m/z 341.8 ($M+1$)⁺.

Intermediario-74: Síntesis de 3-ciclopropil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol



Etapa-a: Síntesis de ciclopropanocarbaldehídooxima

A una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (3.0 g, 45 mmol) en agua (10 mL) se agregaron Na_2CO_3 (2.4 g, 18 mmol) y una solución de
 5 ciclopropanocarboxaldehído (2.1 g, 30 mmol) en alcohol etílico (9 mL) a TA. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se recrystalizó con hexano como
 10 agujas cristalinas blancas (2.20 g, 99%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.60 (bs, 1H), 6.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.31–2.27 (m, 1H), 0.97–0.83 (m, 2H), 0.65–0.61 (m, 2H); LC-MS: m/z 86.2 ($M+1$) $^+$.

Etapa-b: Síntesis de cloruro de N-hidroxiciclopropancarbimidoilo

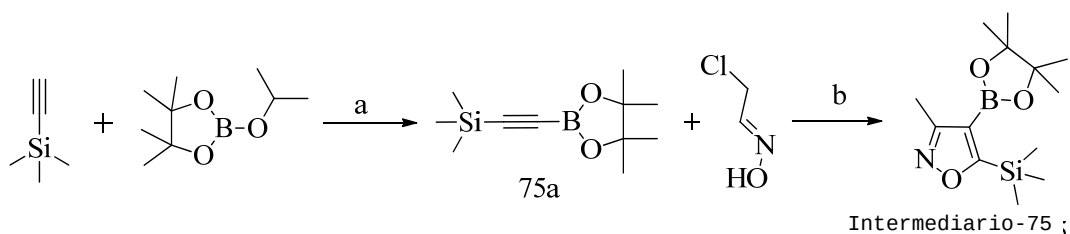
A una solución agitada de oxima de ciclopropanocarbaldehído (1.0 g, 11.75 mmol) en DMF (10 mL) mantenido a TA, NCS (1.50 g, 27.74 mmol) se agregó bajo
 15 atmósfera de argón a TA y se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.00 g, crudo); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):
 δ 9.92 (bs, 1H), 1.91–1.87 (m, 1H), 0.94–0.90 (m, 2H), 0.80–0.75 (m, 2H).

20 **Etapa-c:** Síntesis de 3-ciclopropil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol

Una solución agitada de cloruro de N-hidroxiciclopropancarbimidoilo (0.5 g, 4.20 mmol) en DME (16 mL) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (0.69 g, 4.2 mmol) y KHCO_3 (0.84 g, 8.4 mmol) a TA bajo una
 25 atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo acetoso obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) (usando 10-20% EtOAc/Hexano como eluyente) para dar el compuesto del título como un

sólido blanco (0.5 g); LC-MS: m/z 249.8 (M+1)⁺.

Intermediario-75: Síntesis de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trimetilsilil)isoxazol



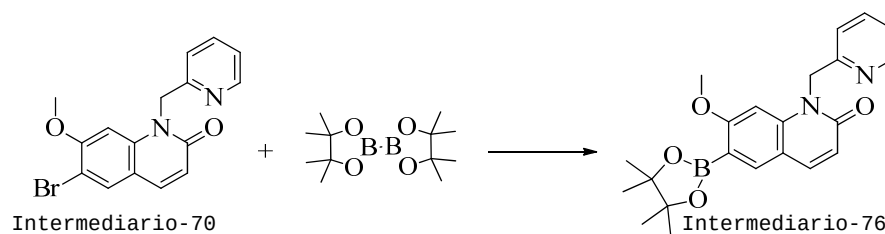
5 **Etap-a:** Síntesis de trimetil((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etnil)silano

A una solución agitada de trimetilsililacetileno (5.27 g, 53.76 mmol) en THF (100 mL) a -78°C, 2.5 M de n-BuLi en n-hexano (35.3 mL, 53.76 mmol) se agregó gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, 2-isopropoxi-
10 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10.0 g, 53.76 mmol) se agregó lentamente y la mezcla de reacción se agitó a -78°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a -30°C, y el pH se ajustó a 3 usando HCl anhidro. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se destiló para dar el producto del título (10.00 g, crudo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (s, 12H), 0.14 (s, 9H).

15 **Etap-a-b:** Síntesis de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trimetilsilil) isoxazol

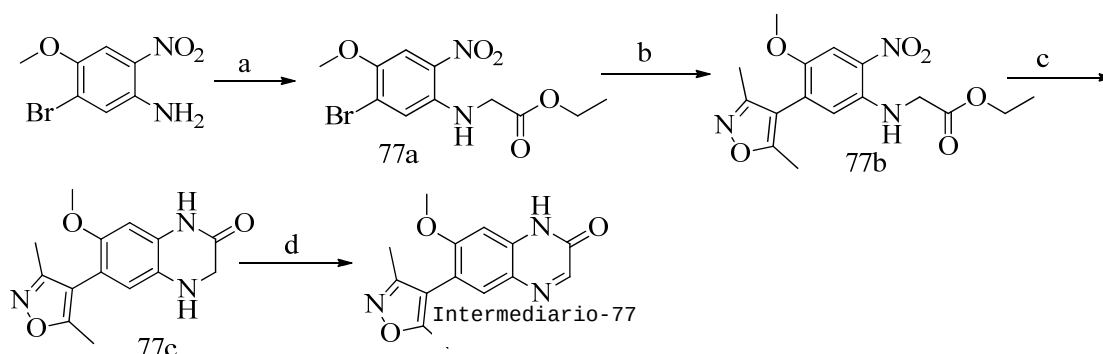
Una solución de cloroacetaldoxima (0.5 g, 4.62 mmol), trimetil((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etnil)silano (0.833 g, 3.73 mmol) y KHCO₃ (0.934 g, 9.35 mmol) en DME (16 mL) se calentó a 50°C por 12 h. Después de la terminación
20 de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash de columna (10% EtOAc/Hexano como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.60 g, 45.5%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H),
25 0.37 (s, 9 H); LC-MS: m/z 282.3 (M+1)⁺.

Intermediario-76: Síntesis de 7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1H)-ona



En un tubo de reacción resellable, a una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (1.0 g, 2.90 mmol) en 1, 4-dioxano, se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.1 g, 4.30 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.23 g, 0.29 mmol), y KOAc (0.85 g, 8.7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó con gas de nitrógeno por 15 min, después gradualmente se calentó a 100°C y se agitó a la misma temperatura hasta la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (60-120 malla, 50-100% EtOAc-hexanos como eluyente) para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.80 g, 70.7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.3–7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.56-6.45 (m, 1H), 5.60 (d, J=18.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.26 (s, 12H); LC-MS: *m/z* 393.2 (M+1)⁺.

Intermediario-77: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona



Etapa-a: Síntesis de 2-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetato de etilo

A una suspensión de 5-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina (1 g, 4.0 mmol) en bromoacetato de etilo (8 g, 4.7 mmol) se agregó K₂CO₃ (0.838 g, 6.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se mantuvo por 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua

(50 mLx3) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílice (2-5% EtOAc en hexano) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (0.600 g, 45%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.29 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ES) m/e 333.1 (M+1)⁺.

Etapa-b: Síntesis de 2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil)amino) acetato de etilo

A una solución agitada de 2-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil) amino) acetato de etilo (1 g, 3.0 mmol) en 10 mL de 1,4-Dioxano:H₂O (7:3) se agregó ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0.847 g, 6.0 mmol), K₂CO₃ (1.243 g, 9.0 mmol), seguido por Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.210 g, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se mantuvo por 1.5 h a la misma temperatura. Luego se dejó a TA y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (50 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.7 g, 67%); MS (ES) m/e 350.2 (M+1)⁺.

Etapa-c: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona

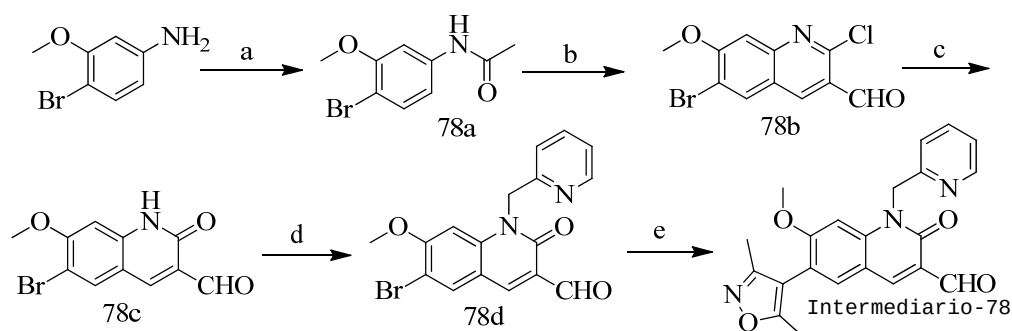
Una solución agitada de 2-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil) amino)acetato de etilo (0.07 g, 2.0057 mmol) en 10 mL de etanol se agregó SnCl₂·2H₂O (2.25 g, 10.028 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo por 1 h. La mezcla de reacción se hizo básica con Na₂CO₃ ac., extrajo con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título (0.500 g, 97%) como un sólido marrón pálido. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ES) m/e 274.2 (M+1)⁺.

Etapa-d: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona

Una solución agitada de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (0.200 g, 0.7782 mmol) en 8 % de NaOH (2.64 mL) solución se agregó 30 % H₂O₂ (2.34 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo por 4 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió y ácido acético (0.3 mL) se agregó gota a gota. La suspensión

se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recolectó por filtración para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.117 g, 59%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.4 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS (ES) m/e 272.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Intermediario-78:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído



Etap-a: Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)acetamida

A una solución helada de 4-bromo-3-metoxianilina (2.0 g, 9.90 mmol) en DCM
 10 (25 mL) se agregó trietilamina (4.1 mL, 29.7 mmol), después de agitarse por 5 min, cloruro de acetilo (1.05 mL, 14.85 mmol) se agregó. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO_3 (hasta $\text{pH} \sim 8$) se extrajo con DCM (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se
 15 concentró. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2.5 g). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.10 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: m/z 244.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etap-a-b: Síntesis de 6-bromo-2-cloro-7-metoxiquinolona-3-carbaldehído

20 POCl_3 (7.6 mL, 81.96 mmol) se agregó gota a gota a DMF (2.5 mL, 32.78 mmol) a 0°C , después de agitarse por 5 min, N-(4-bromo-3-metoxifenil) acetamida (2.0 g, 8.19 mmol) se agregó y la solución resultante se calentó a 80°C por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado y se extrajo con EtOAc (200 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se
 25 lavaron con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2.0 g). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s,

1H), 7.59 (s, 1H), 4.07 (s, 3H); LC-MS: m/z 300 (M+1)⁺.

Etapas-c: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

Una suspensión de 6-bromo-2-cloro-7-metoxiquinolina-3-carbaldehído (2.0 g, 6.65 mmol) en 70% ácido acético (40 mL) se calentó a reflujo por 6 h. Tras enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente un producto sólido se precipitó el cual se filtró y se lavó con agua y se secó in vacuo para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón (1.5 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H); LC-MS: m/z 284 (M+1)⁺.

Etapas-d: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

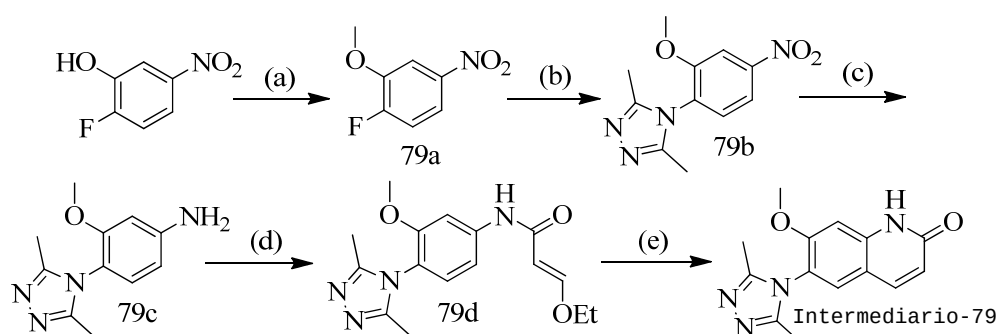
A una solución de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (9 g, 31.91 mmol) en DMF (80 mL) se agregaron carbonato de potasio (13.2 g, 95.73 mmol) seguido por clorhidrato de 2-(clorometil) piridina (6.4 g, 35.1 mmol) y se agitó a 80°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (400 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (7.5 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.51–8.48 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: m/z 373.0 (M)⁺.

Etapas-e: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

A una solución agitada de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (4.0 g, 10.72 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y H₂O (10 mL) se agregaron ácido 3,5-dimetilisoxazolborónico (2.30 g, 16.08 mmol), carbonato de sodio (3.41 g, 32.16 mmol) y se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 20 min. Luego tetraquis trifenilfosfina paladio (2.47 g, 2.14 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 8 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de

reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (3.2 g, 76%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS: m/z 390.1 ($M+1$) $^+$.

Intermediario-79: Síntesis de 6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa-a: Síntesis de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno

A una solución de 2-fluoro-5-nitrofenol (5.0 g, 31.84 mmol) en DMF (50 mL) se agregó K_2CO_3 (5.27 g, 38.1 mmol), después de la agitación a temperatura ambiente por 15 min se agregó yoduro de metilo (3 mL, 47.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, los sólidos separados se filtraron, los sólidos se lavaron vigorosamente con agua y se secaron al vacío para otorgar un sólido blanquecino (4.0 g, 73.5%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.84 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

Etapa-b: Síntesis de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol

A una solución de 3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (0.44 g, 4.49 mmol) en DMF (10 mL) se agregó NaH (60%) (0.33 g, 8.18 mmol), después de agitar a temperatura ambiente por 15 min, se agregó 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (0.7 g, 4.09 mmol) y se calentó a 80°C por 3h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), y se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para otorgar aceite amarillo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0.8 g); LC-MS: m/z 249.0 ($M+H$).

Etapa-c: Síntesis de 4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-metoxianilina

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, una solución agitada de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (800 mg , 3.22 mmol) en etanol (20 mL) se agregó polvo de Fe (1.26 g, 22.5 mmol) y NH₄Cl (1.2 g, 22.5 mmol) la mezcla de reacción y se calentó a 90°C por 2h. .Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una cama de celite y la cama se lavó con acetato de etilo (2x50 mL). El filtrado se lavó secuencialmente con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido color marrón. El producto crudo se tomó a la siguiente etapa sin ninguna purificación. (600 mg, crudo). LC-MS *m/z*: 219.1 (M+1)⁺.

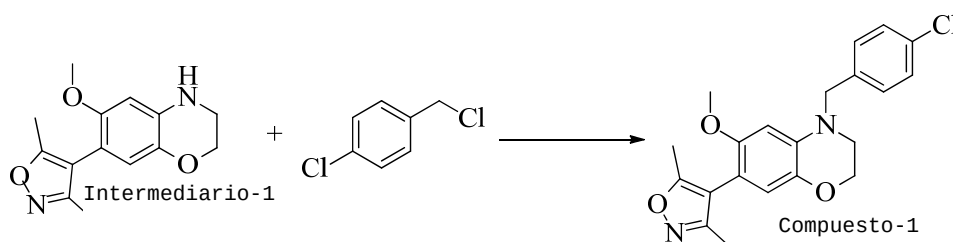
Etapa-d: Síntesis de (E)-N-(4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa-b del intermediario-2 . LC-MS: *m/z* 317.0 (M+1)⁺.

Etapa-e: Síntesis de 6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de intermediario-2 de la etapa-c. LC-MS: *m/z* 271.1 (M+1)⁺.

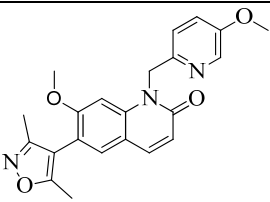
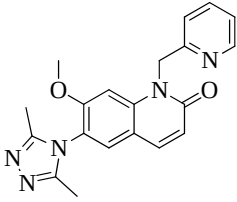
La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo a la invención.

Ejemplo-I: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (Compuesto-1)

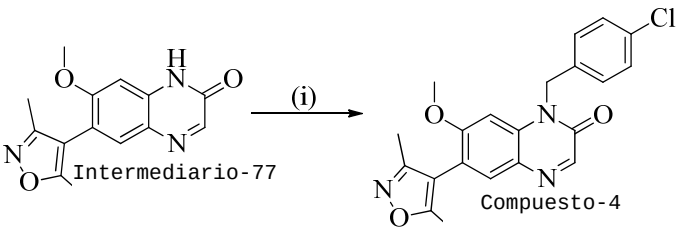
A una solución de intermediario-1 (0.04 g, 0.15 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron K₂CO₃ (0.064 g, 0.46 mmol), bromuro de 4-clorobencilo (0.038 g, 0.18 mmol), y se agitó a TA por 24 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una

placa de CCD preparativo para otorgar el producto del título como un semisólido blanquecino (0.010 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.44–7.39 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ES-MS: m/z 385.2 (M+1)⁺.

5 Los compuestos a continuación se prepararon usando el procedimiento similar para aquel del Compuesto-1 (Ejemplo-I).

Compuest o No.	Estructura	Datos de caracterización
2		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.24 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 392.1 (M+1) ⁺ .
3		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): 8.63 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LC-MS: m/z 362.0 (M+1) ⁺ .

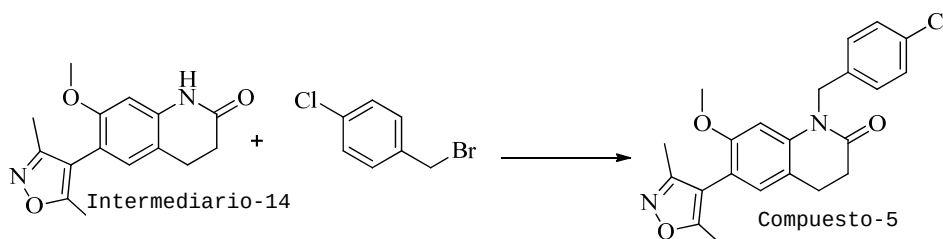
Ejemplo-II: Síntesis de 1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-
10 metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (Compuesto-4)



A una solución agitada de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-
2(1H)-ona (0.117 g, 0.4317 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C se agregó 60% NaH
(0.025 g, 1.0869 mmol), seguido por bromuro de 4-clorobencilo (0.098 g, 0.4780
15 mmol). Luego la mezcla de reacción se dejó agitar por 1 h a temperatura ambiente.
Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con
metanol y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, se lavó con
agua (50 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo obtenido se
purificó por cromatografía de columna en sílice (2% MeOH en DCM) para dar el
20 producto deseado como un sólido blanquecino (0.017 g, 11%). ¹HNMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ES) m/z 396.1 (M+1)⁺.

Ejemplo-III: Síntesis de 1-(4-clorobencil)-6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto-5)

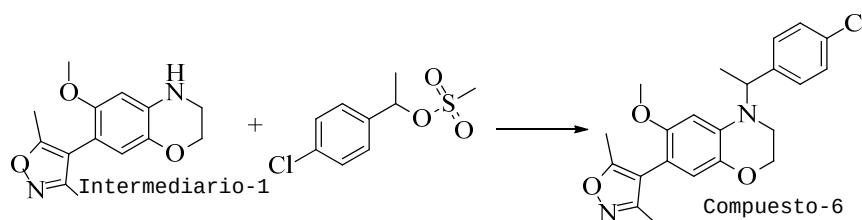


5

A una suspensión agitada de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0.180 g, 0.629 mmol) en DMF (8 mL) se agregó t-butoxido de potasio (0.140 g, 1.25 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 h, se enfrió a 0°C y 1-(bromo metil)-4-clorobenceno (0.194 g, 0.94 mmol) y KI (0.005 g, 0.031 mmol) se agregaron. Subsecuentemente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y concentración bajo presión reducida, seguido por cromatografía en gel de sílice (10% EtOAc en hexano) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.020 g, 8 %); ¹H RMN (400 MHz DMSO-d₆) δ 7.41-7.34 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.89 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). MS (ES) m/e 397.3 (M+1)⁺.

15

Ejemplo-IV: Síntesis de 4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (Compuesto-6)



20

A una solución de intermediario-1 (0.020 g, 0.076 mmol) en CH₃CN (10 mL) se agregaron Cs₂CO₃ (0.050 g, 0.15mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0.017 mg, 0.007 mmol) seguido por 1-(4-clorofenil)etilmetsulfonato (0.018 g, 0.076 mmol), y se agitó a 65°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAC (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de HPLC preparativo para otorgar el producto del título como un sólido marrón (0.003 g,

25

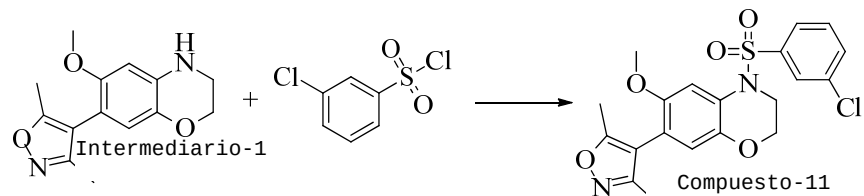
11%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.50–7.30 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.22–5.18 (m, 1H), 4.18–3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.35–3.28 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 399.2 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo al protocolo anterior al usar el intermediario y reactivo de inicio dados en condiciones de reacción adecuadas.

Compuesto No.	Estructura	Datos de caracterización
7		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.34-30 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 366.2 (M+1) ⁺ .
8		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .
9		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.27 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.80–7.60 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.2 (M+1) ⁺ .
10*		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.54–8.53 (m, 1H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.70–2.67 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 364.2 (M+1) ⁺ .

* El Compuesto-10 se preparó del intermediario-14 y clorhidrato de 2-(clorometil)piridina usando el procedimiento similar a aquel descrito para el Compuesto-6 (Ejemplo-IV).

10 **Ejemplo-V:** Síntesis de 4-((3-clorofenil) sulfonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (Compuesto-11)



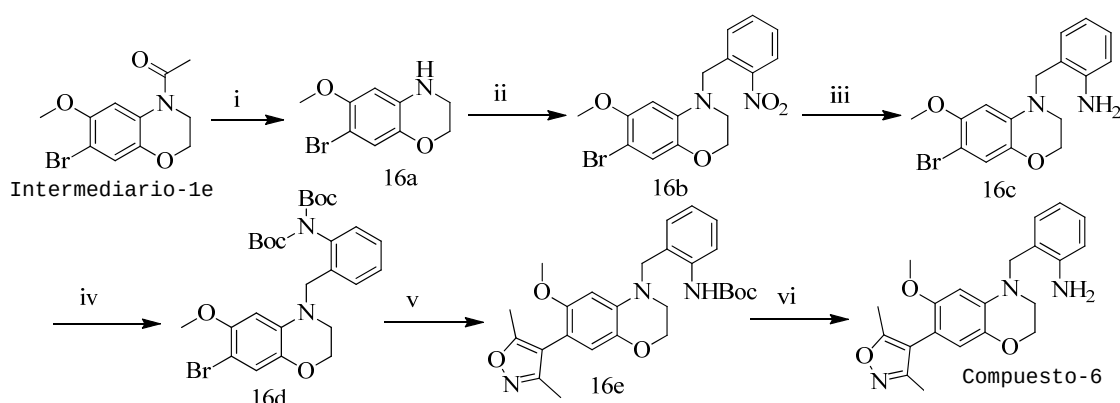
A una solución de cloruro de 3-clorobencen-1-sulfonilo (0.052 g, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) se agregaron piridina (0.03 mL, 0.38 mmol) seguido por intermediario-1 (0.050 g, 0.19 mmol), y se agitó a TA por 5 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de CCD preparativo para otorgar el producto del título (0.020 g, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83–7.80 (m, 1H), 7.75–7.63 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.98–3.95 (m, 2H), 3.78–3.74 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 435.1 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo al protocolo anterior al usar el intermediario y reactivo de inicio dados en condiciones de reacción adecuadas.

Compuesto No.	Estructura	Datos de caracterización
12		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.96 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.89–8.88 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 402.1 (M+1) ⁺ .
13		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (bs, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 479.1 (M+1) ⁺ .
14		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.45 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 445.1 (M+1) ⁺ .
15		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.21(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.3 Hz 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 409 (M+1) ⁺ .

Ejemplo-VI: Síntesis de 2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-

benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina (Compuesto-16)



Etapa-i: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de intermediario-1e (2.00 g, 6.99 mmol) en MeOH (10 mL) y H₂O (5 mL) se agregó KOH (1.17 g, 20.9 mmol) y se agitó a temperatura de reflujo por 2 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAC (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se tomó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional (1.2 g, 70%). LC-MS: *m/z* 246.0 (M+2)²⁺.

Etapa-ii: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-4-(2-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (1.00 g, 4.09 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron K₂CO₃ (1.13 g, 8.18 mmol), bromuro de 2-nitrobencilo (1.32 g, 6.14 mmol) y se agitó a TA por 24 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAC (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se llevó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.60 g, 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 379.1 (M+1)⁺.

Etapa-iii: Síntesis de 2-((7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina

A una solución helada de 7-bromo-6-metoxi-4-(2-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0.5 g, 1.26 mmol) en MeOH (20 mL) se agregaron NiCl₂ · 6H₂O (0.3 g, 1.26 mmol) seguido por NaBH₄ (0.23 g, 6.32 mmol) y se agitó a la misma temperatura por 2 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se trató con solución de cloruro de amonio saturado acuoso

y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se tomó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.2 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.00–6.90 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.75–6.68 (m, 1H), 6.58–6.50 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.20–4.10 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.30–3.20 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 349.0 (M+1)⁺.

Etapiv: Síntesis de compuesto-16d

A una solución de 2-((7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina (0.2 g, 0.27 mmol) en DCM (2 mL) y DIPEA (0.08 mL, 0.54 mmol) se agregó anhídrido de Boc (0.071 mL, 0.33 mmol) y se agitó a TA por 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se tomó hacia adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional (0.1 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.40–7.25 (m, 3H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.20–4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35–3.25 (m, 2H), 1.36 (s, 18H).

Etapav: Síntesis de (2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)fenil)carbamato de tert-butilo

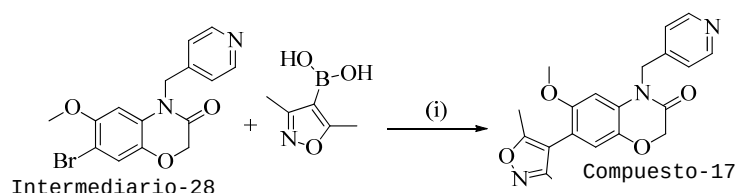
A una solución de compuesto-16d (0.1 g, 1.17 mmol) en tolueno (3 mL), EtOH (1.0 mL) y H₂O (1.0 mL) se agregaron ácido 3,5-dimetilisoxazolborónico (0.099 g, 0.35 mmol), carbonato de sodio (0.056 g, 0.53 mmol). La suspensión resultante se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 20 min. Luego tetrakis trifenilfosfina paladio (0.02 g, 0.01 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional 0.1 g (crudo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.73 (bs, 1H), 7.36–7.12 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LC-MS: *m/z* 466.3 (M+1)⁺.

Etapavi: Síntesis de 2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina

A una solución helada de (2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)fenil)carbamato de tert-butilo (0.1 g, 0.21 mmol) se agregó HCl metanólico (2 mL) y se agitó a TA por 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃, se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de CCD preparativo para otorgar el producto del título como un sólido marrón (0.020 g, 39%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 7.06–6.99 (m, 2H), 6.72–6.70 (m, 1H), 6.60–6.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.19–4.17 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28–3.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 366.2 (M+1)⁺.

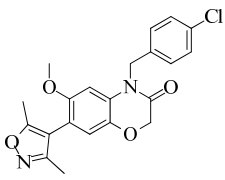
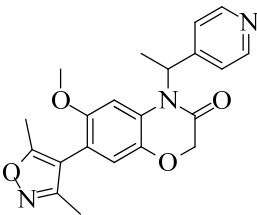
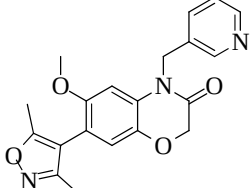
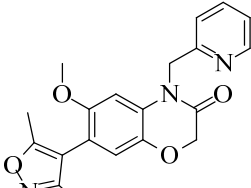
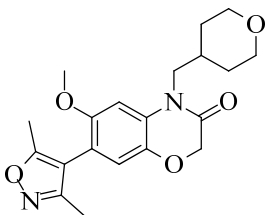
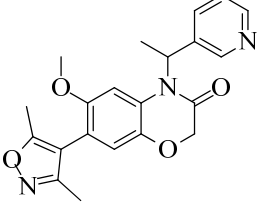
Ejemplo-VII: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto-17)

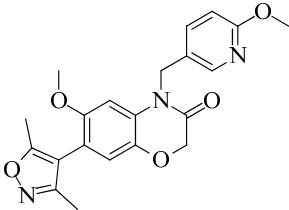
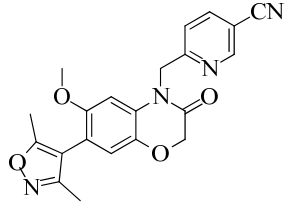
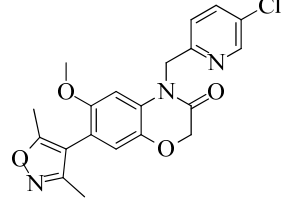
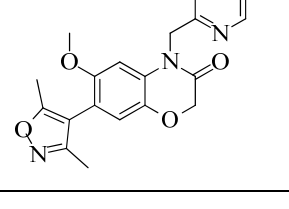
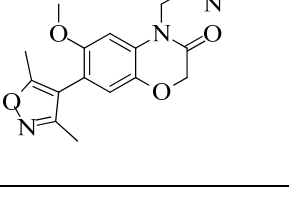
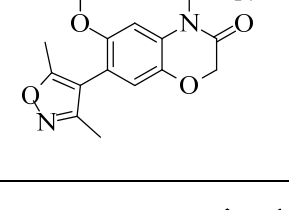
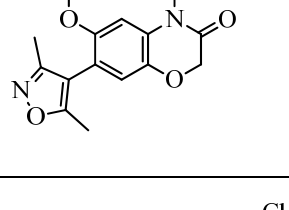
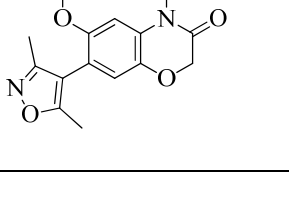


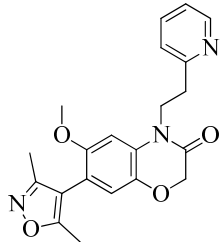
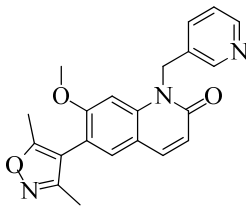
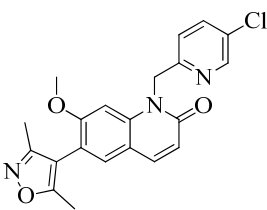
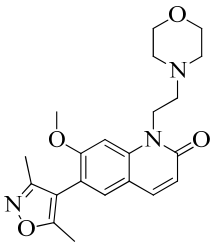
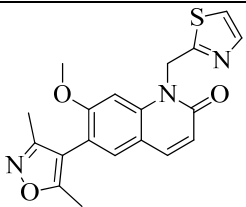
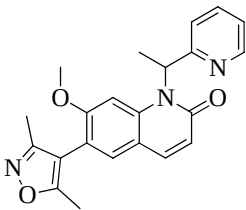
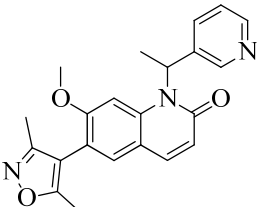
A una solución agitada del intermediario-28 (0.10 g, 0.29 mmol) en 1,2-DME (4.0 mL) y H₂O (1.0 mL) se agregaron ácido 3,5-dimetilisoxazoborónico (0.123 g, 0.87 mmol), carbonato de sodio (0.077 g, 0.73 mmol) y se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 20 min. Luego tetraquis trifenilfosfina paladio (0.017 g, 0.015 mmol) se agregó y se calentó a 90°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativo para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón (0.04 g, 38%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 366.1 (M+1)⁺.

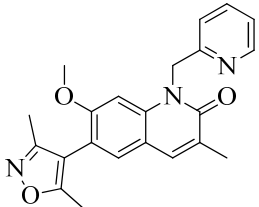
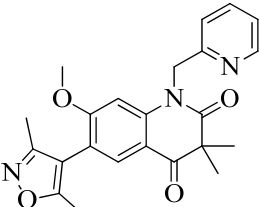
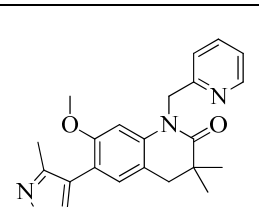
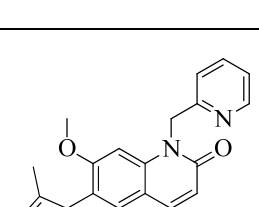
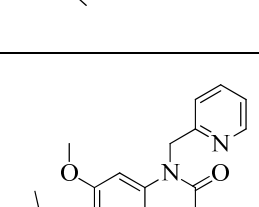
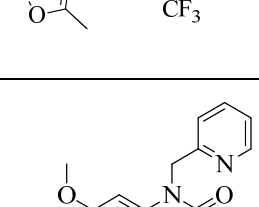
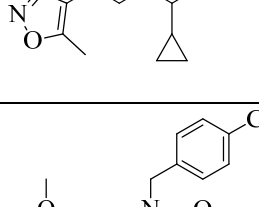
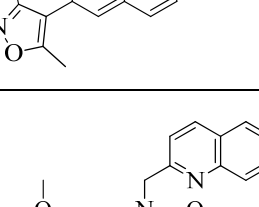
Los compuestos a continuación se prepararon por un procedimiento similar a aquel descrito en Ejemplo-VII con variaciones apropiadas en los reactivos, cantidades de reactivos y condiciones de reacción. Las características físico-químicas de los compuestos se resumen aquí en la tabla a continuación.

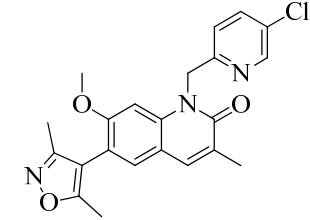
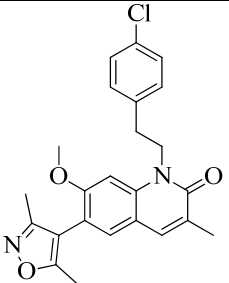
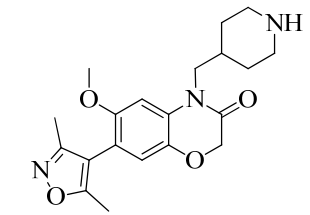
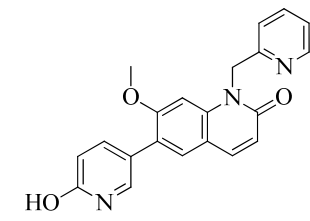
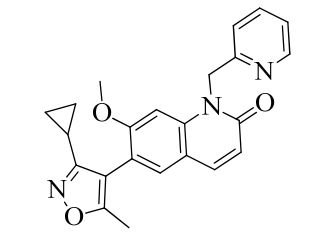
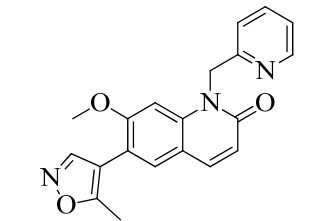
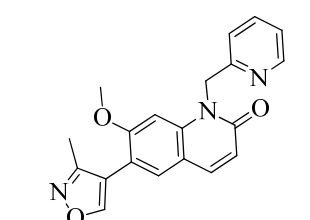
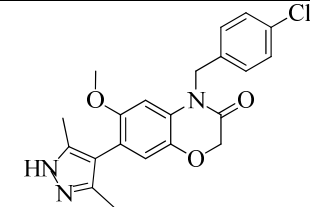
Compuesto No.	Estructura	Datos de caracterización
18		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45–7.38 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77(s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ES-MS: m/z 399.1 (M+1) $^+$.
19 y 20		Compuesto 19 (Isómero-1): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (dd, $J=4.4$ & 2.4 Hz, 2H), 7.30 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.40–6.30 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.75–4.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) $^+$. Compuesto 20 (Isómero-2): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.42–6.30 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.80–4.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) $^+$.
21		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366.2 (M+1) $^+$.
22		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.69 (td, $J=8.0$ & 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366.1 (M+1) $^+$.
23		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (dd, $J=4.2$ & 2.4 Hz, 2H), 3.90 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H); LC-MS: m/z 373.2 (M+1) $^+$.
24 y 25		Compuesto 24 (Isómero-1): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 380.2 (M+1) $^+$. Compuesto 25 (Isómero-2): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 3.40 (s,

		3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) ⁺ .
26		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8$ & 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396.1 (M+1) ⁺ .
27		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.0$ & 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 391.2 (M+1) ⁺ .
28		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 400.2 (M+1) ⁺ .
29		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 384.2 (M+1) ⁺ .
30		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.8$ & 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396.2 (M+1) ⁺ .
31		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (bs, 1H), 7.82–7.79 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.24–6.22 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380.2 (M+1) ⁺ .
32		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ES-MS: m/z 380.2 (M+1) ⁺ .
33 y 34		Compuesto 33 (Isómero-1): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.37–7.30 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.72–4.60 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, $J=7.4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 413.0 (M+1) ⁺ .

		Compuesto 34 (Isómero-2): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31–7.27 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.35–6.28 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.65–4.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 413.0 ($M+1$) $^+$.
35		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.57 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: m/z 380.1 ($M+1$) $^+$.
36		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=4.9$ & 3.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 362.2 ($M+1$) $^+$.
37		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.90–7.78 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 396.1 ($M+1$) $^+$.
38		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.61–2.54 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: m/z 384.2 ($M+1$) $^+$.
39		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92–7.90 (m, 1H), 7.78–7.77 (m, 1H), 7.71–7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 368.1 ($M+1$) $^+$.
40		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.57–8.56 (m, 1H), 8.19–8.14 (m, 1H), 7.78 (dt, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.49–6.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 376.2 ($M+1$) $^+$.
41		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.76 (s, 1H), 8.50–8.48 (m, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.51–6.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); LC-MS: m/z

		376.2 (M+1) ⁺ .
42		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53–8.50 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76–7.70 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28–7.22 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
43		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76–8.73 (m, 2H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .
44		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 363.2 (M+1) ⁺ .
45		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74–7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 380.2 (M+1) ⁺ .
46		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ES) <i>m/z</i> 362.3 (M+ 1) ⁺ .
47		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.67 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.73 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 430.1 (M+1) ⁺ ,
48		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53–8.52 (m, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.37–7.25 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.25 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 392.2 (M+1) ⁺ .
49		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i>

		394.2 (M+1) ⁺ .
50		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (s, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 3H), 5.71 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
51		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 406.2 (M+1) ⁺ .
52		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.30–7.18 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 392.2 (M+1) ⁺ .
53		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 376.2 (M+1) ⁺ .
54		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.67 (dt <i>J</i> =8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.71 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 430.2 (M+1) ⁺ .
55		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54–8.52 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dt, <i>J</i> =7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.32–2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.06–1.01 (m, 2H), 0.81–0.77 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 402.2 (M+1) ⁺ .
56		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 7.91 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40–7.36 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). MS (ES) <i>m/e</i> 395.3 (M+1) ⁺ .
57		¹ H RMN (400 MHz DMSO-d ₆): δ 8.41 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.81–7.77 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 412.2 (M+1) ⁺ .

58		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J_1 =2.4 Hz, J_2 =8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 410.2 ($M+1$) $^+$.
59		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J =7.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (t, J =7.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: m/z 423.1 ($M+1$) $^+$.
60*		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (bs, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.94 (d, J =7.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.14 (d, J =11.7 Hz, 2H), 2.75–2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05–1.80 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 2H), 1.42–1.28 (m, 2H); LC-MS: m/z 372.2 ($M+1$) $^+$;
61*		^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (d, J =5.1 Hz, 1H), 7.95 (d J =9.6 Hz, 1H), 7.82–7.74 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.6 (d, J =9.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS: m/z 360.10 ($M+1$) $^+$.
62		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.71 (d, J =6.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 388.0 ($M+1$) $^+$.
63		^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.58 (d, J =4.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J =7.8 Hz, J =1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.68 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.70 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LC-MS: m/z 348.1 ($M+1$) $^+$.
64		^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.85–8.78 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (dt, J =8.1 & 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J =6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LC-MS: m/z 348.2 ($M+1$) $^+$.
65		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.30–12.10 (bs, 1H), 7.44–7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); LC-MS: m/z 398.2 ($M+1$) $^+$.

66		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.19 (s, 1H), 8.53 (d, J=3.4, 1H), 7.89 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LC-MS: <i>m/z</i> 361.2 (M+1) ⁺ .
67		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 396.2 (M+1) ⁺ .
68		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 444.3 (M+1) ⁺ .
69		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.85-2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.45-1.29 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 444.3 (M+1) ⁺ .

NOTA: Síntesis del Compuesto 60 comprende la reacción de desprotección de acuerdo al procedimiento ilustrado en la etapa a continuación:

Desprotección (para el Compuesto-60): 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-

5 (piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

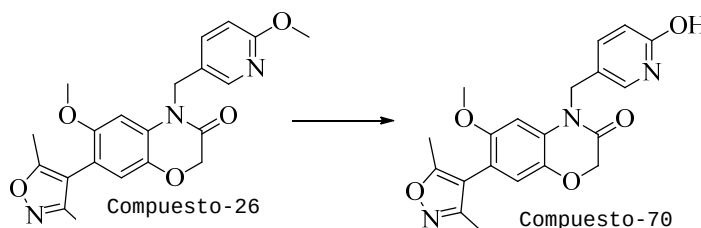
A una solución helada de 4-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.20 g, 0.42 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (6.0 mL, 39.20 mmol) y se agitó a la misma temperatura por 1h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, y el residuo se trituró con hexano para otorgar un sólido blanco. El sólido se suspendió en DCM (5 mL) y a 0°C se agregó solución de NaHCO₃ acuoso saturado (1.0 mL), se agitó por 1 h a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró in vacuo para otorgar el producto del título como un semi sólido blanquecino (0.01 g, 6%).

15 De manera similar, la síntesis del Compuesto-61 comprende la reacción de desbencilación de acuerdo al procedimiento descrito en lo siguiente.

Desbencilación (para el Compuesto-61): N-(4-(6-hidroxipiridin-3-il)-5-metoxi-2-metilfenil)-N-(piridin-2-ilmetil) acetamida

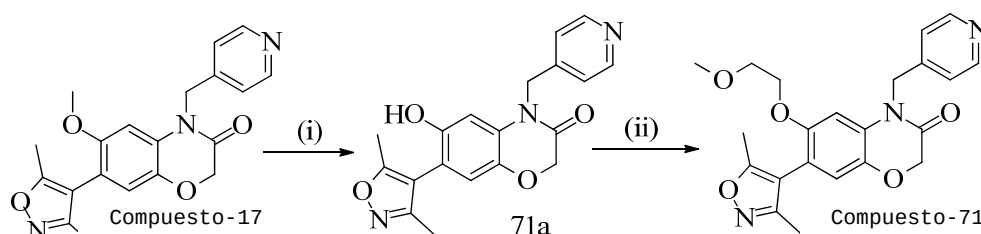
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL, una solución agitada de 6-(6-(bencilooxi)piridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0.040 g, 0.08 mmol) en MeOH (3 mL) se trató con Pd/C (10%, 0.050 g) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó (presión de globo) a TA por 30 min. Tras la terminación de la reacción (CCD), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.010 g, 30.3%).

Ejemplo-VIII: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto-70)



Una solución de compuesto-26 (0.04 g, 0.10 mmol) en 33% HBr en AcOH (3.0 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado por 6 h. Después de la terminación de la reacción, la reacción se inactivó por la adición de agua (10 mL) seguido por solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL) y se extrajo con 10% MeOH:DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CCD preparativa para aislar el producto del título como un sólido marrón (5 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 382.1 (M+1)⁺.

Ejemplo-IX: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto-71)



Etapas-(i): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-hidroxi-4-(piridin-4-ilmetil)-

2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

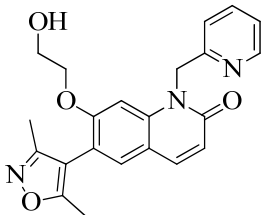
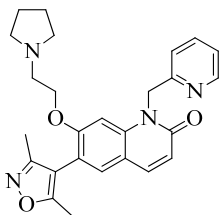
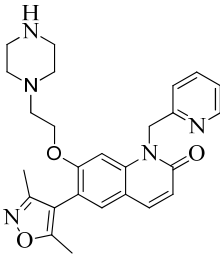
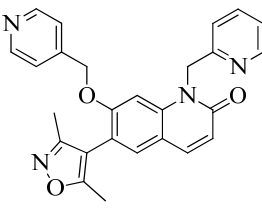
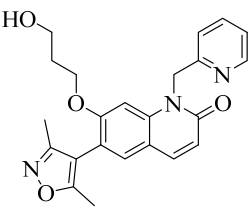
A una solución helada del compuesto-17 (0.10 g, 0.27 mmol) en DCM (4.0 mL) se agregó BBr₃ (1.0M en DCM, 1 mL) y se agitó a 100°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la reacción se inactivó por la adición de solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativo para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.080 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46-8.44 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ES-MS: *m/z* 350.2 (M-1)⁻.

Etapas-(ii): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución de compuesto-71a (0.08 g, 0.23 mmol) en DMF (3.0 mL) se agregaron K₂CO₃ (0.095 g, 0.069 mmol) seguido por 1-bromo-2-metoxietano (0.064 g, 0.46 mmol) y se agitó a 50°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativo para otorgar el compuesto del título como un sólido blanco (0.010 g, 11%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.78 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.50 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 410.2 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon por un procedimiento similar a cualquiera o ambas de las etapas descritas en el Ejemplo-IX con variaciones apropiadas en los reactivos, cantidades de reactivos y condiciones de reacción. Las características físico-químicas de los compuestos se resumen aquí en la tabla a continuación.

Compuest o No.	Estructura	Datos de caracterización
72		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.8 (bs, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.17–7.14 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.55 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); LC-MS: m/z 348.1 ($M+1$) $^+$.
73		^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.59 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J_1 =2.4 Hz, J_2 =8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J =9.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, J =9.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS: m/z 382.1 ($M+1$) $^+$.
74		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (d, J =4.2 Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42–7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 6.74 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.41–4.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 430.1 ($M+1$) $^+$.
75		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.34 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.69 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.74 -3.64 (m, 4H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45–2.42 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: m/z 461.2 ($M+1$) $^+$.
76		^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.34 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.69 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: m/z 419.3 ($M+1$) $^+$.
77*		^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.94 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H); LC-MS: m/z 445.05 ($M+1$) $^+$.
78		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, J =4.2 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.34 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.26–7.17 (m, 3H), 6.68 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.93 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (t, J =6.9 Hz, 2H), 1.39–1.32 (m, 2H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LC-MS: m/z 404.1 ($M+1$) $^+$.
79		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, J =3.0 Hz, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (t, J =3.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J =6.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.88–5.85 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.22–5.10 (m, 2H), 4.56–

		4.54 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 388.2 (M+1) ⁺ .
80		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.83 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 3.64–3.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ES-MS: <i>m/z</i> 392.2 (M+1) ⁺ .
81		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 7.33–7.18 (m, 4H), 6.68 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 445.2 (M+1) ⁺ .
82*		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.51 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 2.68–2.64 (m, 5H), 2.61–2.59 (m, 2H), 2.28–2.26 (m, 7H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 460.3 (M+1) ⁺ .
83		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.46 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 8.41 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26–7.12 (m, 5H), 6.58 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 439.2 (M+1) ⁺ .
84		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.51 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 4.0 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.42–3.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 2H); LC-MS: <i>m/z</i> 406.2 (M+1) ⁺ .

Nota: Síntesis de Compuesto 77 comprende la reacción de desprotección de acuerdo al procedimiento ilustrado en la etapa a continuación:

Reacción de desprotección (para el Compuesto-77): clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

Una solución de 4-(((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.05 g, 0.0919 mmol) en 1,4-dioxano. HCl (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió bajo presión reducida, el

residuo se trituró con éter y hexano para dar el compuesto del título (0.01 g, 22.6%).

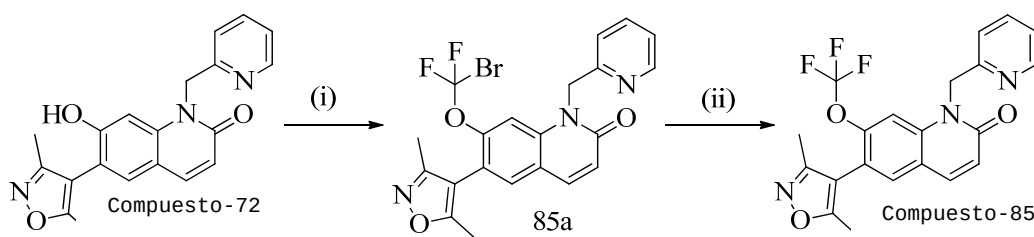
Similarmente la síntesis de Compuesto 82 comprende la reacción de desprotección de acuerdo al procedimiento descrito en lo siguiente.

Reacción de desprotección (para el Compuesto-82): 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-

il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil) quinolin-2(1H)-ona

A una solución fría de 4-(2-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.05 g, 0.09 mmol) en DCM(3 mL) se agregó TFA (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 mL), agua (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El residuo se lavó con éter dietílico para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón (0.015 g, 37%).

Ejemplo-X: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-85)



Etapa-(i): Síntesis de 7-(bromodifluorometoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

El proceso de ésta se adoptó de la etapa-(ii) del compuesto-71 (Ejemplo-IX) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.05 g, 36 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.74–7.63 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.20–7.19 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 15.9; LC-MS: m/z 477.9 (M+1)⁺.

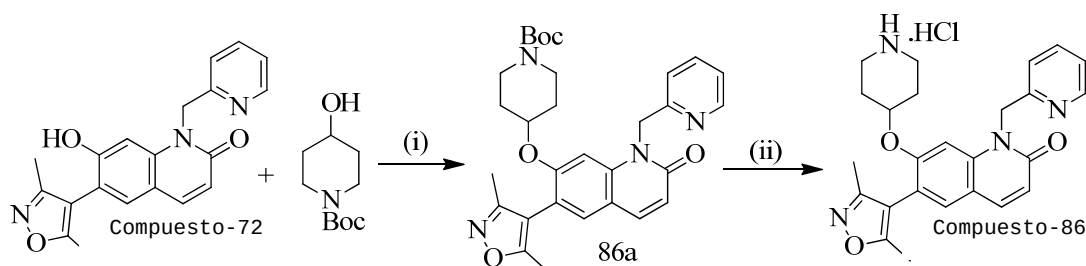
Etapa-(ii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona

En un matraz de polipropileno de 50 mL, una solución agitada de 7-(bromodifluorometoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0.05 g, 0.105 mmol) en DCM(5 mL) se trató con AgBF₄ (0.061 g, 0.315 mmol), a -78°C por 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado frío y se extrajo con DCM. El extracto

orgánico se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El residuo obtenido se purificó por CCD preparativa de gel de sílice (50% EtOAc/Hexano) para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.016 g, 37%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.72–7.61 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{19}F RMN (300 MHz, CDCl_3): δ -57.95; LC-MS: m/z 416.4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo-XI: Síntesis de clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-

4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-86)



Etapa-(i): Síntesis de 4-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del compuesto-72 (0.07 g, 0.20mmol) en THF seco (8 mL) se agregó 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.05 g, 0.22 mmol), trifenilfosfina (0.16 g, 0.6 mmol), y DIAD (0.12 mL, 0.6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (malla de 60-120) (elución 20-40% EtOAc-hexano) para otorgar el compuesto del título (0.05 g, 47 %); LC-MS: m/z 531.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa-(ii): Síntesis de clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

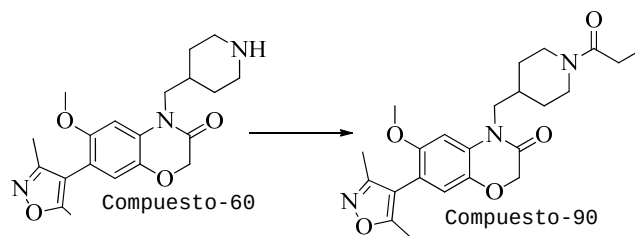
El proceso de ésta se adoptó de la reacción de desprotección del compuesto-77 (Ejemplo-IX). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (d, $J= 5.6$ Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.98 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.00–4.80 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.05-3.01 (m,

2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 431.1 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon por un procedimiento similar a cualquiera o ambas de las etapas descritas en el Ejemplo XI con variaciones apropiadas en los reactivos, cantidades de reactivos y condiciones de reacción. Las características físico-químicas de los compuestos se resumen aquí en la tabla a continuación.

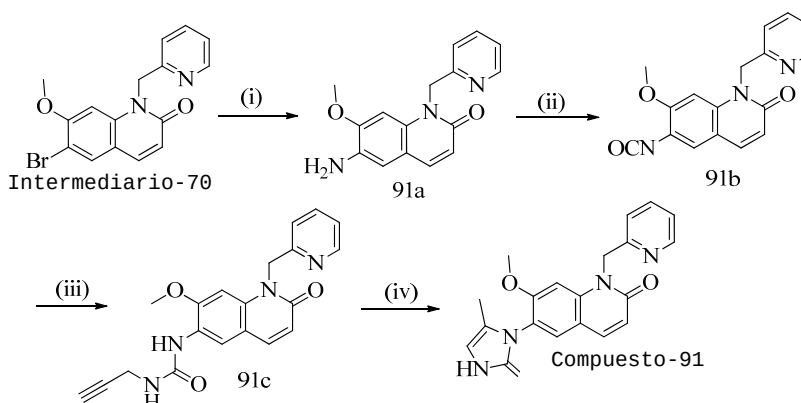
Compuesto No.	Estructura	Datos de caracterización
87		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.68 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.98–3.93 (m, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 4H); LC-MS: <i>m/z</i> 446.3 (M+1) ⁺ .
88		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.78 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =10 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> =12.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> =14 Hz, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.66-1.33 (m, 2H), 1.26 (m, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 459.0 (M+1) ⁺ .
89		¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) : 8.82 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H); LC-MS: <i>m/z</i> 445.2 (M+1) ⁺ .

Ejemplo-XII: Síntesis de 7-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto-90)



A una solución helada de compuesto-60 (0.10 g, 0.27 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron trietil amina (0.1 mL, 0.8 mmol) seguido por la adición de cloruro de propionilo (0.04 g, 0.40 mmol) gota a gota y se agitó a TA por 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (20 mL), agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativo para otorgar el producto del título como un sólido blanquecino (0.08 g, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40–4.32 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.80–3.75 (m, 4H), 2.80–2.75 (m, 1H), 2.47–2.40 (m, 5H), 2.20–1.80 (m, 5H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.30–1.10 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 428.3 (M+1)⁺.

Ejemplo-XIII: Síntesis de 7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-91)



Etap-a-(i): Síntesis de 6-amino-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

En un tubo resellable de 100 mL, una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (1.0 g, 2.99 mmol) en DMSO (10 mL), se trató secuencialmente con sodio azida (0.28g, 4.2mmol), CuI (0.54 g, 2.99 mmol) y L-prolina (0.50 g, 4.3 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 100°C. Tras la terminación de la reacción (CCD), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentró bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón pálido

(0.60 g, 74%), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.20–7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.8 (s, 3H); LC-MS: m/z 282.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Etapa-(ii):** Síntesis de 6-isocianato-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

A una solución de trifosgeno (0.35 g, 1.24 mmol) en DCM (2 mL) se agregó gota a gota una solución de 6-amino-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0.35 g, 1.24 mmol) en DCM (10 mL) seguido por la adición gota a gota de
10 trietilamina (0.1 mL, 2.48 mmol)) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 h. Después de la terminación de la reacción (CCD), el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se usó a la siguiente etapa sin ninguna purificación (0.30 g, crudo); LC-MS: m/z 308.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 **Etapa-(iii):** Síntesis de 1-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-3-(prop-2-in-1-il)urea

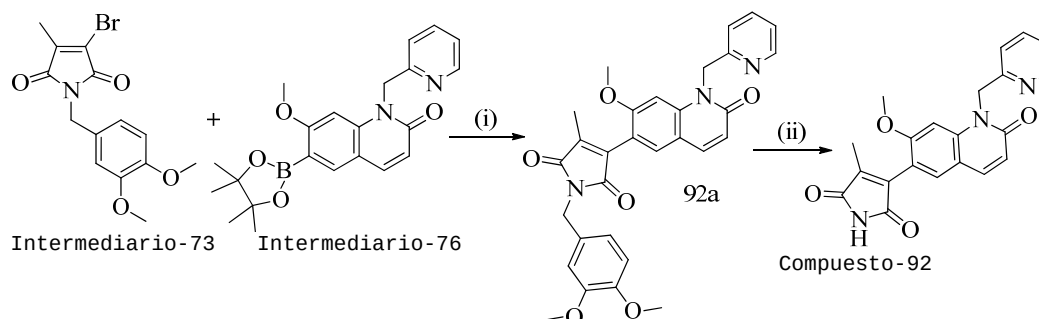
A una solución agitada de 6-isocianato-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0.3 g, 0.97 mmol) en THF seco (10mL) se agregó propargilamina (0.059 g, 0.97 mmol) en THF (1mL) bajo atmósfera de argón a TA. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con
20 EtOAc (3x30 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 60-120) y eluyéndose con 20% EtOAc/Hexano otorgó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.32 g, crudo). LC-MS: m/z 363.4 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 **Etapa-(iv):** Síntesis de 7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

A una solución agitada de 1-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-3-(prop-2-in-1-il)urea (0.3 g, 0.82 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó metóxido de sodio 5 N en MeOH (0.5 mL) a TA bajo una atmósfera de
30 nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 24 h. Después de la terminación de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se

removió bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por CCD preparativa de gel de sílice (5% MeOH/CHCl₃) para dar el compuesto como un sólido blanquecino (0.01 g, 3.3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 8.51–8.50 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.74 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.55 (d, 16.8Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.69 (3H); LC-MS: *m/z* 363.0 (M+1)⁺.

Ejemplo-XIV: Síntesis de 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona (Compuesto-92)



Etapa-(i): Síntesis de 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

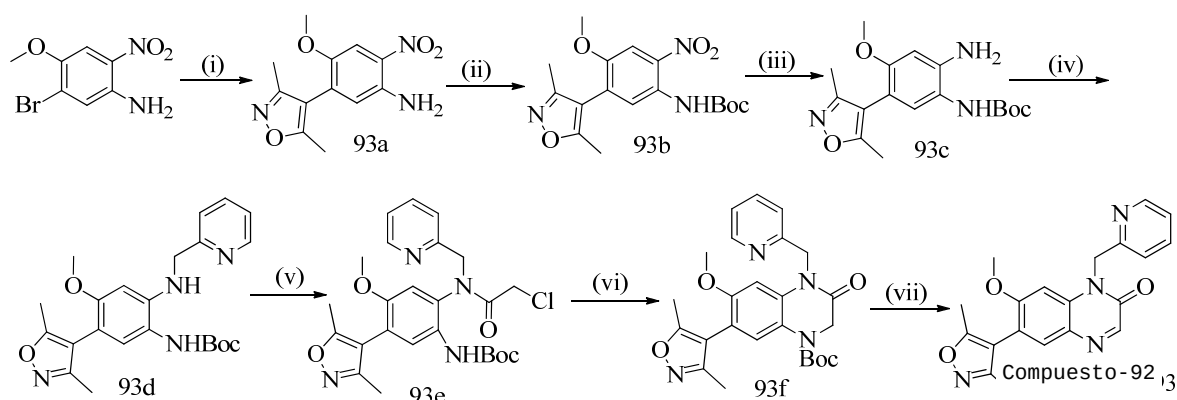
El proceso de esta etapa se adoptó de ejemplo-VII (Compuesto-17). El compuesto deseado obtenido como un material crudo (0.10 g); LC-MS: *m/z* 526.1 (M+1)⁺.

Etapa-(ii): Síntesis de 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

Una solución de 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona (0.10 g, 0.19 mmol), anisol (0.1 mL) y H₂SO₄ (cantidad catalítica) en TFA (4 mL) se calentó durante la noche a 90°C. Tras la terminación de la reacción (CCD), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, antes de evaporarse bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 60-120) y eluyéndose con 5% DCM/MeOH da el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.004 g, 5.6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54–8.53 (m, 1H), 7.95–7.90 (m, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 376.1 (M+1)⁺.

Ejemplo-XV: Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-

ilmetil) quinoxalin-2(1H)-ona (Compuesto-93)

**Etapa-(i): Síntesis de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitroanilina**

El proceso de esta etapa se adoptó de Ejemplo-VII (compuesto-17). El compuesto deseado obtenido como un sólido amarillo pálido. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 1H), 7.26 (bs, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: m/e 264.2 ($M+1$) $^+$.

Etapa-(ii): Síntesis de tert-butilo (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil) carbamato

Una suspensión agitada de 60% NaH (0.091 g, 2.28 mmol) in 5 mL de DMF a 0°C se agregó 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitroanilina (0.5 g, 1.90 mmol). Se agitó a las mismas condiciones por 30 min luego se agregó Anhídrido de Boc (0.48 mL, 2.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílice (20 % EtOAc en hexano) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (0.45 g, 65%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/e 364.2 ($M+1$) $^+$.

Etapa-(iii): Síntesis de tert-butilo (2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxifenil) carbamato

Una solución agitada de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil) carbamato de tert-butilo (0.45 g, 1.23 mmol) en 10 mL de MeOH se agregó 10% Pd-C (0.1 g) y se agitó bajo presión de globo de H_2 a TA por 2 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró para otorgar el producto del

título como un sólido amarillo pálido (0.5 g). El producto crudo se llevó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 6.87 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/e 334.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Etapla-(iv):** Síntesis de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de tert-butilo

A una solución helada de (2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxifenil)carbamato de tert-butilo (0.15 g, 0.45 mmol) en MeOH (10 mL) se agregaron piridina-2-carboxaldehído (0.06 mL, 0.67 mmol) y se agitó a TA por 2 h.

10 Luego la mezcla de reacción se enfrió otra vez a 0°C y se agregó cianoborohidruro de sodio (0.057 g, 0.9 mmol) seguido por AcOH (0.02 mL) y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (20 mL), agua (200 mL),

15 salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó gel de sílice (malla de 100-200) para otorgar el producto del título (0.1 g, 52 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80–7.76 (m, 1H), 7.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.35–6.25 (m, 1H), 5.94 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H),

20 1.23 (s, 9H); LC-MS: m/z 425.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapla-(v): Síntesis de (2-(2-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)acetamido)-5-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)-4-metoxifenil)carbamato de tert-butilo

A una solución helada de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de tert-butilo (0.1 g, 0.23 mmol) en DCM (10 mL) se

25 agregaron NaHCO_3 (0.197 g, 2.35 mmol) seguido por cloruro de 2-cloroacetilo (0.022 g, 0.28 mmol) y se agitó a 0°C por 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.1 g, 85%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.05–10.80 (bs,

30 1H), 8.54 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.35–4.20 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s,

3H), 1.23 (s, 9H); LC-MS: m/z 502.2 ($M+1$)⁺.

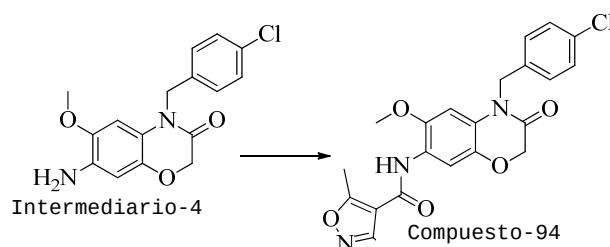
Etapla-(vi): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución helada de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de tert-butilo (0.1 g, 0.20 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (0.012 g, 0.29 mmol) y se agitó a 0°C por 15 min. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (0.093 g, 100%); LC-MS: m/z 465.3 ($M+1$)⁺.

Etapla-(vii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona

A una solución helada de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (0.1 g, 0.21 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (0.016 mL, 2.15 mmol) y se agitó a TA por 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (20 mL), agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativa para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.015 g, 19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 363.2 ($M+1$)⁺.

Ejemplo-XVI: Síntesis de N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (Compuesto-94)

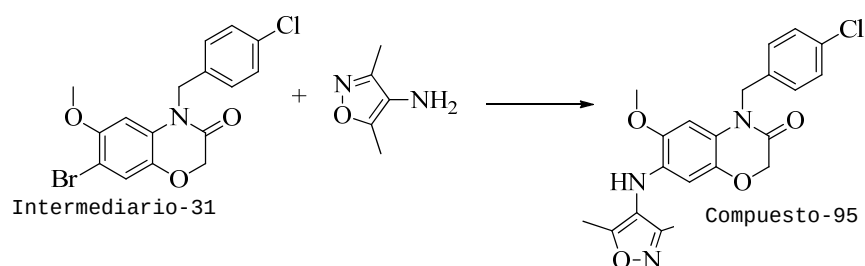


Etapla-(i): Síntesis de N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida

A una solución de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.10 g, 0.31 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (0.05 g, 0.33 mmol), HOBt (0.02, 0.15 mmol), EDC. HCl (0.12 g, 0.63 mmol), Trietilamina (0.11 ml, 0.77 mmol) y se agitó a TA por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativa para otorgar el producto del título como un sólido amarillo (0.03 g 22%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 442.1 (M+1)⁺.

Ejemplo-XVII: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto-95)



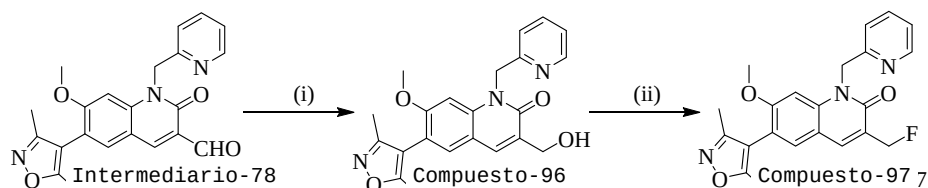
15

A una solución de 7-bromo-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0.10 g, 0.26 mmol) en tolueno (5.0 mL) en un tubo sellado se agregaron 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0.03 g, 0.26 mmol), carbonato de cesio (0.20 g, 0.65 mmol), xantphos (0.02 g, 0.025 mmol) y se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 20 min. Luego acetato de paladio(II) (0.015 g, 0.065 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó a TA, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativa para otorgar el producto del título como un sólido marrón pálido (6 mg, 0.5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.14 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 414.1 (M+1)⁺.

25

Ejemplo-XVIII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-

metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-96) y 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-97)



Etapa-(i): Síntesis de 6-(3, 5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-

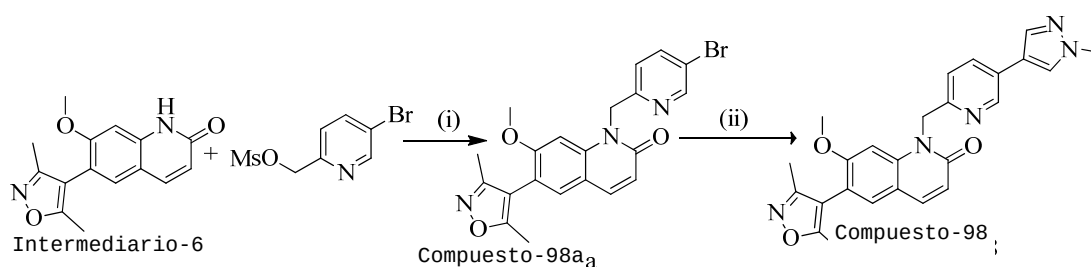
(piridin-2-ilmetil) quinolin-2(1H)-ona

A una solución helada de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (0.07 g, 0.18 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó NaBH₄ (0.007 g, 0.18 mmol) poco a poco y se agitó a 0°C por 1 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó por columna para otorgar el producto del título como un sólido blanco (0.02 g, 28%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.27 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 392.1 (M+1)⁺.

Etapa-(ii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

A una solución fría de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0.04 g, 0.102 mmol) en DCM(2 mL) se agregó DAST (0.04 mL, 0.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó por CCD preparativa para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.01 g, 25%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.53 – 8.51 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 5.64 (bs, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 394.2 (M+1)⁺.

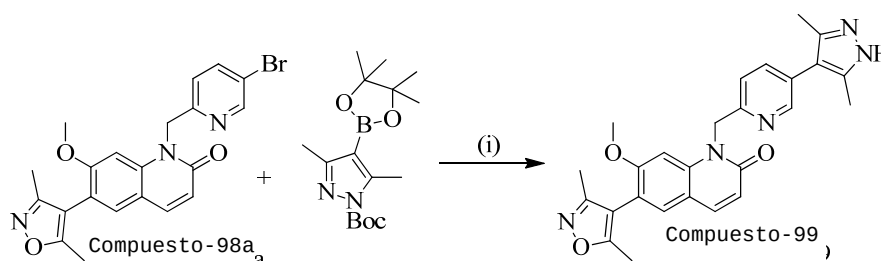
Ejemplo-XIX: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-



5 El proceso de ésta se adoptó de la etapa-d del Intermediario-78. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 442 ($M+2$) $^{2+}$.

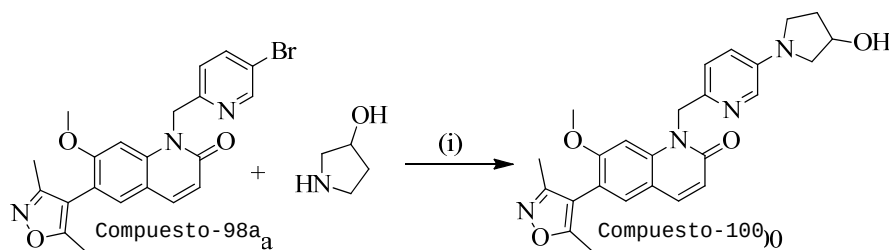
El proceso de ésta se adoptó del compuesto-17 (Ejemplo-VII). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS: m/z 442.7 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo-XX: Síntesis de 1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto-99)



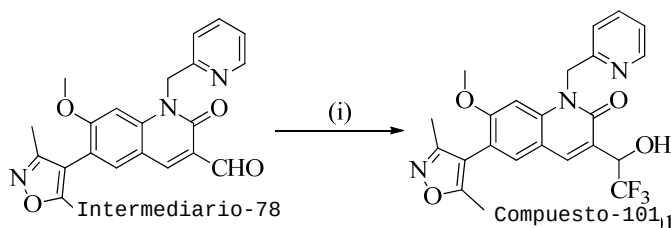
El proceso de ésta se adoptó de compuesto-17 (Ejemplo-VII). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.39 (bs, 1H), 8.47 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 9H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: m/z 456.2 (M+1) $^+$.

Ejemplo-XXI: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto-100)



A una solución de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (0.05 g, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) en un tubo sellado se agregaron pirrolidin-3-ol (0.01 g, 0.13 mmol), carbonato de cesio (0.11 g, 0.34 mmol) y BINAP (0.004 g, 0.006 mmol) y se desgasificó con nitrógeno purgándose durante 15 min y luego se agregó paladio acetato (0.003g, 0.011 mmol), luego se calentó a 100°C por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCD preparativa para otorgar el compuesto del título como un sólido marrón (0.02 g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.59 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.53 (bs, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.10 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H); LC-MS: *m/z* 447.1 (M+1)⁺.

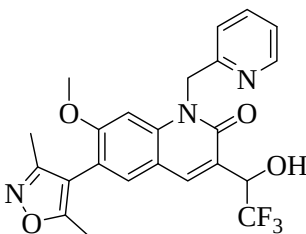
Ejemplo-XXII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-101)



A una solución fría de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído (0.02 g, 0.051 mmol) en THF (1 mL) se agregaron fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF (0.015 mL, 0.015 mmol) y TMS-CF₃ (0.01 mL, 0.061 mmol), se agitó a 0°C por 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en CCD preparativo para otorgar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.01g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80–7.77 (m, 2H),

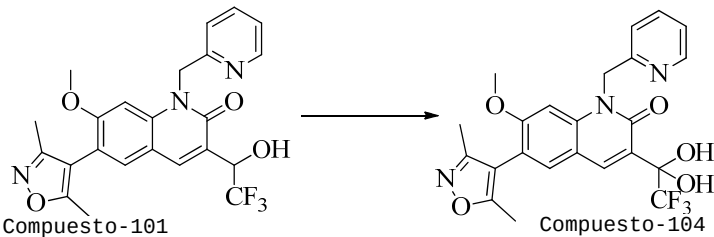
7.33–7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.77–5.64 (m, 2H), 5.49–5.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 460.2 (M+1)⁺.

El anterior compuesto-101 (racemato) se purificó por HPLC quiral. Los datos de caracterización de isómeros deseados se da a continuación.

Compuesto No.	Estructura	Datos de caracterización
102 y 103		Compuesto 102 (Isómero-1): ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79–7.77 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 5.77–5.64 (m, 2H), 5.49–5.44 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 460.1 (M+1) ⁺ . Compuesto 103 (Isómero-2): ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.52 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79–7.77 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 5.77–5.64 (m, 2H), 5.48–5.45 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 460.1 (M+1) ⁺ .

5

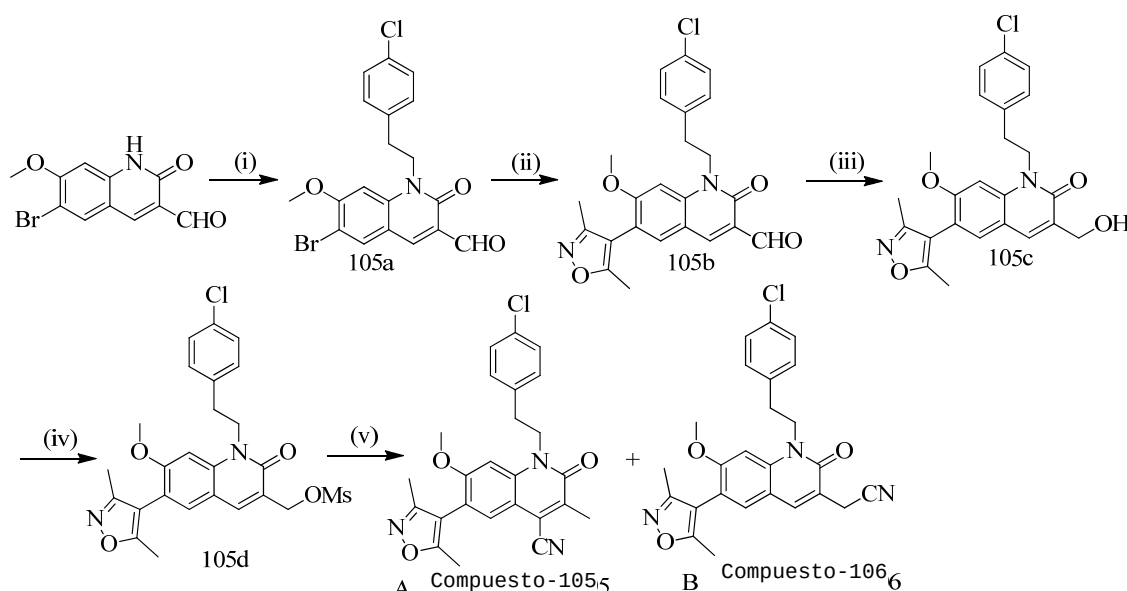
Ejemplo-XXIII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto-104)



A una solución fría de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (0.2 g, 0.43 mmol) en DCM (5 mL) se agregó peryodano dess-martin (0.28 g, 0.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con mezcla de NaHCO₃ acuoso y Na₂S₂O₅ en un relación 5:1 se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativo para otorgar el compuesto del título como un sólido blanco (0.015 g, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (s, 2H), 8.50 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m,

1H), 7.23 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ES-MS: m/z 476.1 (M+1)⁺.

Ejemplo-XXIV: Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo (Compuesto-105) y 2-(1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo: (Compuesto-106)



Etapas-(i): Síntesis de 6-bromo-1-(4-clorofenetil)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

El proceso de ésta se adoptó de la etapa-(i) del compuesto-1 (Ejemplo-I). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.48 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (t, J=7.8 Hz, 2H); LC-MS: m/z 421.0 (M+1)⁺.

Etapas-(ii): Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

El proceso de ésta se adoptó de compuesto-17 (Ejemplo-VII). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: m/z 437.1 (M+1)⁺.

Etapas-(iii): Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

El proceso de ésta se adoptó del compuesto-97 (Ejemplo-XVIII-). El compuesto deseado obtenido como un sólido blanco (0.2 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H), 4.52

(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.08 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: m/z 439.1 ($M+1$)⁺.

Etapla-(iv): Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilmetansulfonato

5 El proceso de esta etapa se adoptó del intermediario-15. El crudo obtenido se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapla-(v): Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo y 2-(1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo

10 A una solución fría de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilmetansulfonato (0.22 g, 0.43 mmol) en DMF (5 mL) se agregó cianuro de potasio (0.042 g, 0.64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se
15 concentró bajo presión reducida y se purificó por columna para otorgar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido **(A)** (0.02 g, 10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS: m/z 448.1 ($M+1$)⁺. & **(B)** (0.065 g, 34%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.72
20 (s, 1H), 4.52 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS: m/z 448.1 ($M+1$)⁺.

DATOS BIOLÓGICOS:

Datos Bioquímicos *In-Vitro* de derivados heterocíclicos bicíclicos en ensayo de
25 transferencia de energía por resonancia fluorescente resuelta en tiempo (TR-FRET).

El ensayo TR-FRET del bormodominio Bet ha sido usado para identificar compuestos que se unen al bromodominio bet y previenen su interacción con péptidos de histona acetilados.

En el ensayo, la concentración optimizada de la proteína del bromodominio
30 Bet interno (BRD4) Y 300 nM de sustrato de péptido de histona de acetilo se diluyeron en una solución amortiguadora de ensayo (50 mM HEPES, pH: 7.5, 50 mM

NaCl, 500 μ M CHAPS) y se agregaron al control positivo y pocillos de control de prueba en una placa de 384 pocillos. Los pocillos de control de sustratos tienen 300 nM de sustrato de péptidos de histona acetilada diluido en una solución amortiguadora de ensayo. Los pocillos de blanco de la solución amortiguadora se

5 agregaron con solución amortiguadora de ensayo. La mezcla de reacción se dejó para la incubación a temperatura ambiente por 30 min. Las soluciones madre de los compuestos de prueba a 20 mM DMSO se prepararon. Los compuestos se diluyeron en serie y se agregaron a los pocillos de prueba en placas de polipropileno de 384 pocillos. La mezcla de reacción se incubó adicionalmente por 30 minutos a

10 temperatura ambiente en un agitador de placas. 2 nM de Estreptavidina marcada con europio y 10 nM de XL-664 anticuerpo marcado diluido en solución amortiguadora de detección (50mM HEPES, pH: 7.5, 50mM NaCl, 500 μ M CHAPS y 800mM KF) se agregaron a todos los pocillos excluyendo a los pocillos de blanco de solución amortiguadora. La placa de reacción se incubó por 30 minutos adicionales a

15 temperatura ambiente en el agitador de placas. La placa se leyó en el Perkin Elmer WALLAC 1420 Multilabel Counter Victor 3 (Ex: 340 nm Em: 615 y 665 nm). La cantidad de desplazamiento del péptido se midió como relación de señal de transferencia de energía de 665 nm específica a señales de 615 nm. Los compuestos de IC₅₀ se determinaron al ajustar los datos de respuesta de dosis a la

20 ecuación de ajuste de curvas sigmoidales usando el software Graph Pad Prism V5.

Los compuestos fueron seleccionados en el ensayo anteriormente seleccionado y los resultados (IC₅₀) se resumen en la tabla a continuación; en donde “A” se refiere a un valor de IC₅₀ menor de o igual a 1000 nM, “B” se refiere a un valor de IC₅₀ en el rango de 1000.01 a 3000 nM y “C” se refiere al valor de IC₅₀ mayor de

25 3000 nM.

Grupo	Compuesto No
A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 55, 56, 58, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 89, 90, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106.
B	11, 12, 25, 27, 30, 31, 33, 35, 42, 51, 53, 57, 75, 81, 82, 85, 87, 88.
C	3, 6, 13, 14, 15, 19, 48, 52, 54, 60, 61, 63, 70, 71, 76, 86, 91, 92, 94, 95, 105.

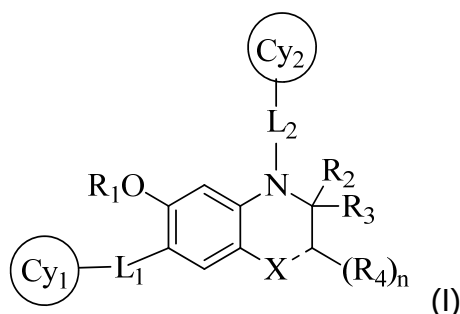
NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero

10 farmacéuticamente aceptable de los mismos;

caracterizado porque,

la línea punteada[---] representa un enlace sencillo o uno doble;

X se selecciona de C, C(O), N u O; en donde C y N se sustituyen con uno o más R₅ para cubrir los requerimientos de valencia deseados;

15 L₁ es un enlace directo o un ligador seleccionado de -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;

L₂ es un ligador seleccionado de -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;

Cy₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/hetero grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o -C(O)-; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es
20 seleccionado independientemente de uno o más R₇;

Cy₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente de N, NH, O, o S; en donde el sustituyente opcional cada que se presenta es
25 seleccionado independientemente de uno o más R₈;

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo

oxo;

R₄ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es uno o más hidroxilo;

5 R₅ cada que se presenta es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;

R₆ es hidrógeno o alquilo;

R₇ se selecciona de alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;

10 R₈ se selecciona de alquilo, alcoxi, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -C(O)alquilo u opcionalmente heterocíclico sustituido; en donde el sustituyente opcional se selecciona de uno o más alquilo o hidroxilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 o 2.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es CH u O.

15 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Cy₁ es 3,5-dimetilisoxazol.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque L₁ es un enlace directo.

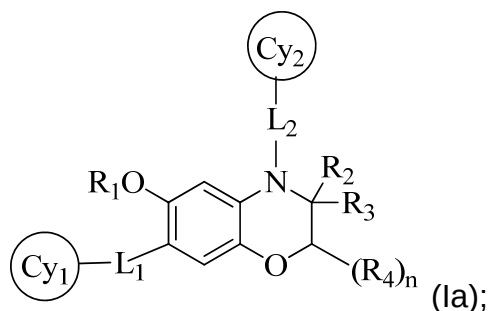
20 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque L₂ es -CH₂-.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Cy₂ es piridilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el sustituyente opcional es halógeno, haloalquilo, alcoxi, amino o ciano.

25 8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R₄ es alquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo y haloalquilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es hidroxilo.

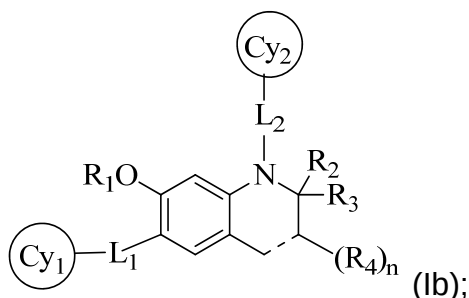
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un compuesto de la fórmula (Ia):



caracterizado porque,

R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

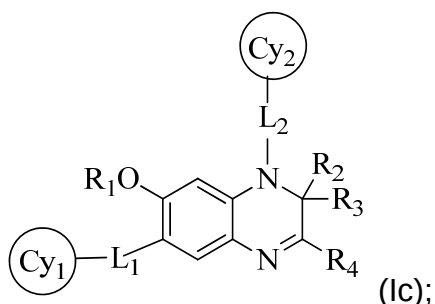
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un compuesto de la fórmula (Ib):



caracterizado porque,

la línea punteada, R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁, L₂ y n son los mismos como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (Ic):



en donde,

los R₁, R₂, R₃, R₄, Cy₁, Cy₂, L₁ y L₂ son los mismos como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto, caracterizado porque es seleccionado del grupo que consiste de:

Compuesto No.	Nombre de la IUPAC
1.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
2.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
3.	6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
4.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona;
5.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
6.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
7.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
8.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirazin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
9.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
10.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
11.	4-((3-clorofenil)sulfonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
12.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
13.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida;
14.	1-((4-clorofenil)sulfonil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
15.	1-(4-clorobenzoil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
16.	2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina;
17.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
18.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
19.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
20.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
21.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

22.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-2-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
23.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
24.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
25.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
26.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
27.	6-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)nicotinonitrilo;
28.	4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
29.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
30.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
31.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
32.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
33.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-1);
34.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero-2);
35.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(2-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
36.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
37.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
38.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)quinolin-2(1H)-ona;
39.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(tiazol-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
40.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
41.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-3-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
42.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
43.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
44.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
45.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
46.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;

47.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
48.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
49.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
50.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
51.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolina-2,4(1H,3H)-diona;
52.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
53.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
54.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona;
55.	4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
56.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
57.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(quinolin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
58.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
59.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
60.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
61.	6-(6-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
62.	6-(3-ciclopropil-5-metilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
63.	7-metoxi-6-(5-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
64.	7-metoxi-6-(3-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
65.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
66.	6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
67.	1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
68.	3-ciclohexilo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
69.	3-ciclohexilo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
70.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-

	benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
71.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
72.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
73.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;
74.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
75.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
76.	7-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
77.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
78.	7-butoxi-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
79.	7-(aliloxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
80.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxi-etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
81.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
82.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
83.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
84.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3-hidroxipropoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
85.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona;
86.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
87.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinolin-2(1H)-ona;
88.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
89.	clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
90.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
91.	7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
92.	3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-

	pirrol-2,5-diona;
93.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona;
94.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
95.	4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
96.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
97.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
98.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
98a	1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi quinolin-2(1H)-ona;
99.	1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
100.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
101.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
102.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero-1);
103.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero-2);
104.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
105.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo; y
106.	2-(1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una
5 cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en mezcla con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para su uso

como medicamento.

14. Una combinación farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un ingrediente terapéuticamente activo adicional.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia.

16. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la manufactura de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con bromodominio en animales incluyendo humanos.

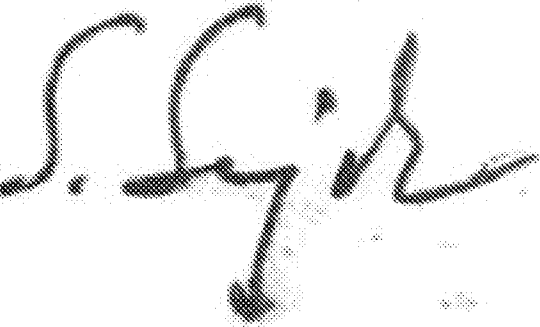
17. El uso de conformidad con la reivindicación 16; en donde la proteína del bromodominio es proteína BRD-2, BRD-3 o BRD-4.

18. Un método para tratar enfermedades o condición de la enfermedad para el cual un inhibidor de bromodominio se indica en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la enfermedad o condición de la enfermedad para la cual se indica un inhibidor de bromodominio es autoinmunitaria, inflamatoria o cáncer.

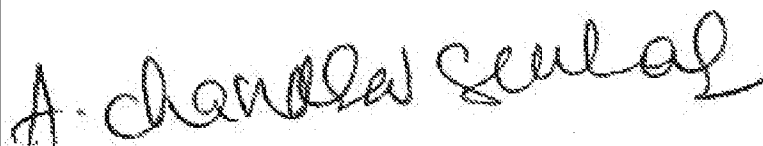
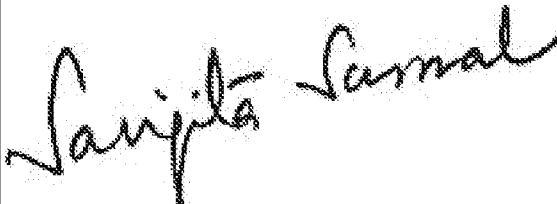
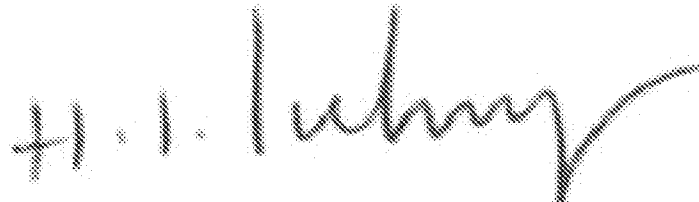
PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application. This declaration is directed to the international application of which it forms a part. I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me. I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	SAMAJDAR, Susanta
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Bangalore, India
VIII-4-1-1-3	Mailing Address:	Flat # R801, H. M Tambourine, Jaraganahalli, J.P. Nagar 6th Phase 560 078 Bangalore India
VIII-4-1-1-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-5	Date:	06 January 2015 (06.01.2015)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	ABBINENI, Chandrasekhar
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Hyderabad, India
VIII-4-1-2-3	Mailing Address:	H. No: 15-21-48/14/G-3, Sri Sai Datta Enclave, Balaji Nagar, Kukatpally, Telangana. 500 072 Hyderabad India
VIII-4-1-2-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-5	Date:	06 January 2015 (06.01.2015)
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	SASMAL, Sanjita
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Hyderabad, India
VIII-4-1-3-3	Mailing Address:	2B-706, SMR vinay city, Bollaram Road, Miyapur, Telangana 560 049 Hyderabad India
VIII-4-1-3-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-5	Date:	06 January 2015 (06.01.2015)
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	HOSAHALLI, Subramanya
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Bangalore, India
VIII-4-1-4-3	Mailing Address:	A-103, Temple meadows, No:3, 27th Cross, Banashankari II stage, India 560070 Bangalore India
VIII-4-1-4-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-5	Date:	06 January 2015 (06.01.2015)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P221BET-SER5	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2015/050090	International filing date (<i>day/month/year</i>) 6 January 2015 (06-01-2015)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 10 January 2014 (10-01-2014)
Applicant AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/050090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D413/04 A61K31/536 A61K31/498
A61P37/00 A61P29/00 A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2014/159837 A1 (CONVERGENE LLC [US]; VANKAYALAPATI HARIPRASAD [US]; YOSHIOKA MAKOTO [U] 2 October 2014 (2014-10-02) claim 1	1-19
A,P	----- WO 2014/154762 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 2 October 2014 (2014-10-02) claim 1	1-19
A	----- WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28 February 2013 (2013-02-28) claim 1 ----- -/-	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2015

Date of mailing of the international search report

09/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2015/050090

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/150234 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; AMANS DOMINIQUE [GB]; DEMONT EMMANUEL HUBERT) 8 November 2012 (2012-11-08) claim 1 -----	1-19
A	WO 2012/143415 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; AMANS DOMINIQUE [GB]; DEMONT EMMANUEL HUBERT) 26 October 2012 (2012-10-26) claim 1 -----	1-19
A	WO 2011/054848 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; DEMONT EMMANUEL HUBERT [GB]; GOSMINI ROMAIN) 12 May 2011 (2011-05-12) claim 1 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/050090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014159837 A1	02-10-2014	NONE	
WO 2014154762 A1	02-10-2014	US 2014296230 A1 WO 2014154762 A1	02-10-2014 02-10-2014
WO 2013027168 A1	28-02-2013	NONE	
WO 2012150234 A1	08-11-2012	EP 2705032 A1 JP 2014513110 A US 2014066459 A1 WO 2012150234 A1	12-03-2014 29-05-2014 06-03-2014 08-11-2012
WO 2012143415 A1	26-10-2012	EP 2699551 A1 JP 2014511892 A US 2014031336 A1 WO 2012143415 A1	26-02-2014 19-05-2014 30-01-2014 26-10-2012
WO 2011054848 A1	12-05-2011	EP 2496558 A1 JP 2013510125 A US 2012208814 A1 WO 2011054848 A1	12-09-2012 21-03-2013 16-08-2012 12-05-2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/IB2015/050090	International filing date (day/month/year) 06.01.2015	Priority date (day/month/year) 10.01.2014
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D413/04 A61K31/536 A61K31/498 A61P37/00 A61P29/00 A61P35/00		
Applicant AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0	
--	--	---	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2013/027168

D2: WO 2012/150234

D3: WO 2012/143415

D4: WO 2011/054848

2 Claims 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / Rule 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependant upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound in a medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

3.1 The claimed compounds of formula (I) differ from those disclosed in D1 in view of their L₂-Cy₂ moiety.

3.2 The claimed compounds of formula (I) differ from those disclosed in D2-D4 in view of their L₂-Cy₂ moiety and in view of their X moiety.

4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The present application is directed to bromodomain inhibitors and use thereof in the treatment of e.g autoimmune diseases, inflammation or cancer.

The closest prior art is represented by D1 which discloses bromodomain inhibitors having the most structural similarity.

The claimed compounds of formula (I) differ from the compounds disclosed in D1 in view of their L₂-Cy₂ moiety. In D1, the corresponding group is H or alkyl (see D1, claim 1, definition of X).

The technical problem underlying the present application is seen as the provision of further bromodomain inhibitors (see pharmacological data, table on page 94).

Since neither D1 nor any of the cited documents suggests to replace the X group (H/alkyl) of the D1 compounds by a L₂-Cy₂ moiety an inventive step is acknowledged for the claimed compounds of formula (I).

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (<i>valid claim</i>) (day/month/year)
WO 2014/159837	02.10.2014	13.03.2014	14.03.2013
WO 2014/154762	02.10.2014	26.03.2014	27.03.2013

Re Item VIII

Certain observations

Claim 12 appears to be fully dependent on claim 1 and should hence be drafted accordingly.

PCT

AHMAD, Shamim
AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES
LIMITED
39-40, KIADB Industrial Area,
Electronic City Phase II, Hosur Road,
Bangalore 560100
INDE

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2016 (23.05.2016)	
Applicant's or agent's file reference P221BET-SER5	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2015/050090	International filing date (day/month/year) 06 January 2015 (06.01.2015)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant		☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative			
Name and Address AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Karnataka. Bangalore 560100 India		State of Nationality IN	State of Residence IN
		Telephone No. +918071025444	
		Facsimile No. +91 80 28526285	
		E-mail address shamim_a@aurigene.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☒ the person		☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		☐ the residence	
Name and Address ORION CORPORATION Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finland		State of Nationality FI	State of Residence FI
		Telephone No. +358 10 4261	
		Facsimile No.	
		E-mail address patents@orion.fi ☒ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☐ the receiving Office		☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority		☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search		☐ the elected Offices concerned	
		☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bellour Veronique
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8602



(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2015/050090

(22) International Filing Date:

6 January 2015 (06.01.2015)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

125/CHE/2014 10 January 2014 (10.01.2014) IN

(71) Applicant: **AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED** [IN/IN]; 39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Karnataka., Bangalore 560100 (IN).

(72) Inventors: **SAMAJDAR, Susanta**; Flat # R801, H. M Tambourine, Jaraganahalli, J.P. Nagar 6th, Phase, Bangalore 560 078 (IN). **ABBINENI, Chandrasekhar**; H. No: 15-21-48/14/G-3, Sri Sai Datta Enclave, Balaji Nagar, Kukatpally, Telangana., Hyderabad 500 072 (IN). **SASMAL, Sanjita**; 2B-706, SMR vinay city, Bollaram Road, Miyapur, Telangana, Hyderabad 560 049 (IN). **HOSAHALLI, Subramanya**; A-103, Temple meadows, No:3, 27th Cross, Banashankari II stage, India, Bangalore 560070 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

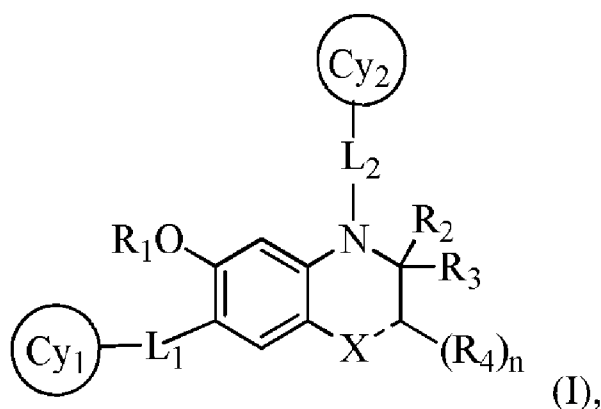
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS BROMODOMAIN INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides bicyclic heterocyclic derivatives of formula (I), which may be therapeutically useful, more particularly as bromodomain inhibitors; (I), in which R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, Cy₁, Cy₂, X, n and dotted line are have the same meaning given in the specification, and pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable stereoisomers thereof that are useful in the treatment and prevention of diseases or disorder, in particular their use in diseases or disorder associated as bromodomain inhibitors. The present invention also provides preparation of the compounds and pharmaceutical formulations comprising at least one of bicyclic heterocyclic derivatives of formula (I), together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient therefor.



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

ORION CORPORATION

ORION CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Finlandia

an organization existing under the laws of Finland

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Orioninte 1, FI-02200 Espoo, Finlandia**

and in present execution of its business activities, domiciled at **Orioninte 1, FI-02200 Espoo, Finland**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

5) To register domain names before the competent entity.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

7) To ratify or not the officious agency.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this 23rd day of March of 2015

pp Arja Weckman

Arja Weckman
Director, IPR

Firma / signature

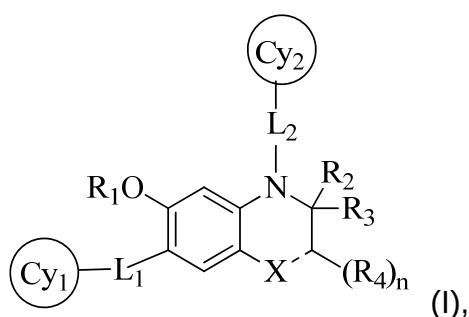
Mikko Kempainen

Mikko Kempainen
Head of Legal Affairs

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

RESUMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I), que pueden ser terapéuticamente útiles, más particularmente como inhibidores de bromodominio;



10 en la cual R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, Cy₁, Cy₂, X, n y la línea punteada tienen el mismo significado dado en la especificación, y sales farmacéuticamente aceptables o eestereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos, en particular su uso en enfermedades o trastornos asociados como inhibidores de bromodominio.

15 La presente invención también proporciona la preparación de los compuestos y formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los derivados heterocíclicos bicíclicos de la fórmula (I), junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable de los mismos.