

**COMPOSICIONES DE INHIBIDORES DE SHP2, MÉTODOS PARA
TRATAR EL CÁNCER Y METODOS PARA IDENTIFICAR A UN SUJETO CON
MUTACIONES DE SHP2**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Núm. 62/655.648, presentada el 10 de abril de 2018, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

DECLARACIÓN SOBRE LA LISTA DE SECUENCIAS

- 10 La Lista de Secuencias asociada con esta solicitud se proporciona en formato de texto en lugar de una copia en papel, y se incorpora en la presente memoria como referencia en la memoria descriptiva. El nombre del archivo de texto que contiene la lista de secuencias es REME_010_01WO_ST25.txt. El archivo de texto tiene 5,75 KB, se creó el 27 de marzo de 2019 y se envía electrónicamente a través de EFS-Web.

15 **CAMPO DE LA INVENCION**

- La presente descripción se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos (p. ej., cáncer o un trastorno del desarrollo hereditario) con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa SHP2. Específicamente, esta invención se refiere a métodos para tratar enfermedades o trastornos (tales como
- 20 cáncer o trastorno del desarrollo hereditario) en sujetos que se identifican como candidatos para el tratamiento con un inhibidor alostérico de SHP2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- SHP2 es una proteína tirosina fosfatasa no receptora codificada por el gen PTPN11 que contribuye a múltiples funciones celulares que incluyen la proliferación,
- 25 diferenciación, mantenimiento del ciclo celular y migración. SHP2 participa en la señalización a través de las rutas de la proteína quinasa activada por mitógenos RAS (MAPK), JAK-STAT y/o fosfoinositol 3-quinasa-AKT.

- SHP2 tiene dos dominios de homología Src N-terminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP), y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan
- 30 la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación auto-inhibida, inactiva estabilizada por una red de unión que implica residuos de los dominios tanto N-SH2 como PTP. La estimulación, por ejemplo, por citoquinas o factores de crecimiento que actúan a través de RTK conduce a la exposición del sitio catalítico dando como resultado la activación
- 35 enzimática de SHP2.

 Las mutaciones en el gen PTPN11 y con posterioridad en SHP2 se han

identificado en numerosas enfermedades del desarrollo humanas, tales como el Síndrome de Noonan y el Síndrome LEOPARD, así como en cánceres humanos, tales como leucemias mielomonocíticas juveniles neuroblastoma, melanoma, leucemia mieloide aguda y cánceres de mama, pulmón y colon. Algunas de estas mutaciones desestabilizan la conformación autoinhibida de SHP2 y promueven la autoactivación o la activación mejorada de SHP2 inducida por el factor de crecimiento.

SHP2, por tanto, representa una diana muy atractiva para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer. La modificación genética para disminuir la expresión de SHP2 mediante la tecnología de ARNi o la inhibición de SHP2 por medio de un inhibidor alostérico de molécula pequeña interfiere en la señalización de varias RTK implicadas en el crecimiento de células cancerosas. (Chen, Ying-Nan P. 148 Nature Vol 535 7 de julio de 2016 en la pág. 151).

Sin embargo, se ha descrito previamente que los inhibidores alostéricos de SHP2 muestran una potencia reducida frente a mutantes de SHP2 clínicamente relevantes cuando la SHP2 mutante está en un estado activado. Por tanto, existe una necesidad insatisfecha de métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociados con células que contienen una SHP2 mutante, y de métodos para identificar a un sujeto como susceptible o resistente a un inhibidor de SHP2, así como pruebas de diagnóstico para los mismos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a métodos para tratar enfermedades o trastornos (tales como cáncer o trastornos del desarrollo hereditario) en ciertos subconjuntos de sujetos que se determina que son candidatos para el tratamiento con un inhibidor alostérico de SHP2.

En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociados con células que contienen una SHP2 mutante, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de SHP2 alostérico, en donde la SHP2 mutante comprende una mutación sensible a un inhibidor alostérico. En realizaciones del método, la mutación sensible al inhibidor alostérico es F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I o Q506P. En realizaciones del método, las células son negativas para una mutación de SHP2 resistente al inhibidor alostérico. En realizaciones del método, la mutación resistente al inhibidor alostérico es E76K, P491S o S502P.

En un aspecto, la descripción proporciona un método de identificación de un

sujeto con mutaciones de SHP2 susceptibles a un inhibidor de SHP2, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para determinar mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

- 5 En realizaciones del método, la mutación sensible al inhibidor alostérico es F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I o Q506P.

- En un aspecto, la descripción proporciona un método para identificar a un sujeto como resistente a un inhibidor alostérico de SHP2, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para determinar las mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como resistente al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación resistente al inhibidor alostérico. En realizaciones del método, la mutación resistente al inhibidor alostérico es E76K, P491S o S502P.

- En un aspecto, la descripción proporciona una prueba de diagnóstico para la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico. En realizaciones del método de diagnóstico, la mutación sensible al inhibidor alostérico es F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I o Q506P.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 20 La Figura 1 muestra un modelo de equilibrio simple para la activación/inhibición por unión de péptidos, mutación y unión de inhibidores.

La Figura 2 muestra la potencia de cada compuesto para inhibir SHP2 mutante no activada representada frente a la potencia para inhibir SHP2 de tipo salvaje.

- 25 La Figura 3 muestra la potencia de cada compuesto para inhibir SHP2 mutante activada por péptido representada frente a la potencia para inhibir SHP2 de tipo salvaje activada por péptido.

- La Figura 4 muestra un cambio insignificante en la potencia para la inhibición de SHP2 de tipo salvaje entre experimentos bioquímicos no activados y activados por péptidos.

La Figura 5 muestra que la adición de péptido activador (NsCs, 0,5 μ M) tuvo un efecto insignificante sobre la potencia del inhibidor para SHP2 WT y efectos variables sobre los mutantes S189A (Figura 5A), F285C (Figura 5B), D61G (Figura 5C) y E76K (Figura 5D).

- 35 La Figura 6 muestra la generación de líneas celulares isogénicas para mutantes de SHP2 y su uso en ensayos celulares para la inhibición de SHP2.

La Figura 7 muestra la actividad de pERK inducida por EGF para varias SHP2 mutantes a diversas concentraciones de Compuesto B.

La Figura 8 muestra que los datos bioquímicos de SHP2 activada son un mejor predictor de la sensibilidad celular que los datos bioquímicos de SHP2 inactivada. La FIG..8A representa la pCI50 bioquímica representada frente a la pCI50 celular para SHP2 activada. La FIG. 8B representa la pCI50 bioquímica representada frente a la pCI50 celular para SHP2 inactivada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Métodos Generales

En la práctica de la presente invención se emplearán, a menos que se indique lo contrario, mecanismos convencionales de cultivo celular, biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que se encuentran dentro de los conocimientos de la técnica. Dichos mecanismos se explican completamente en la bibliografía, tal como *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, tercera edición (Sambrook et al., 2001) Cold Spring Harbor Press; *Oligonucleotide Synthesis* (P. Herdewijn, ed., 2004); *Animal Cell Culture* (R. I. Freshney), ed., 1987); *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.); *Handbook of Experimental Immunology* (D. M. Weir & CC Blackwell, eds); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J. M. Miller y M. P. Calos, eds, 1987); *Current Protocols in Molecular Biology* (F. M. Ausubel et al., Eds., 1987); *PCR: The polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., Eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J. E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Manual of Clinical Laboratory Immunology* (B. Detrick, N. R.

- Rose, y J. D. Folds eds., 2006); *Immunochemical Protocols* (J. Pound, ed., 2003); *Lab Manual in Biochemistry: Immunology and Biotechnology* (A. Nigam y A. Ayyagari, eds. 2007); *Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques* (Ivan Lefkovits, ed., 1996); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane, eds., 1988); y otros.

Definiciones

- A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.
- 10 Aunque se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. Para los propósitos de la presente invención, los siguientes términos se definen a continuación.

- Los artículos "un", "uno", y "una" se utilizan en esta descripción para referirse
- 15 a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se utiliza en esta descripción para significar "y" u "o" a menos que se indique lo contrario.

- A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo
- 20 contrario, se entenderá que las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos establecidos, pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos. Por "que consiste en" se entiende que incluye, y se limita a, todo lo que sigue a la expresión "que consiste en". Por lo tanto, la expresión
- 25 "que consiste en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos. Por "que consiste esencialmente en" se entiende que incluye cualquier elemento enumerado después de la expresión, y se limita a otros elementos que no interfieren ni contribuyen a la actividad o acción especificadas en la descripción para los elementos enumerados.
- 30 Así, la expresión "que consiste esencialmente en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden estar presentes o no dependiendo de si afectan materialmente o no a la actividad o acción de los elementos enumerados.

- El término "p. ej." se utiliza en la presente memoria para significar "por
- 35 ejemplo", y se entenderá que implica la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos establecidos, pero no la exclusión de cualquier otra etapa,

elemento o grupo de etapas o elementos.

Por "opcional" u "opcionalmente", se entiende que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurren el evento o circunstancia y casos en los que no ocurren. Por ejemplo,

5 "arilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "arilo" como "arilo sustituido" como se define en la presente memoria; Los expertos con un conocimiento práctico normal de la técnica entenderán que, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, no se pretende que tales grupos introduzcan cualquier sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente inviables, sintéticamente no factibles

10 y/o inherentemente inestables.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración" como se emplean en esta descripción se refieren a la administración directa de un compuesto descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito o una composición a un sujeto, o la administración de un derivado de profármaco o análogo

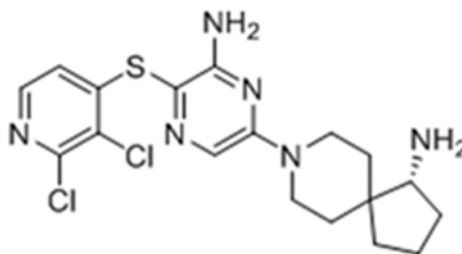
15 del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del organismo del sujeto.

El término "portador", como se emplea en esta descripción, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo,

20 tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicados en el acarreo o transporte de un agente farmacéutico desde un órgano, o parte del organismo, a otro órgano o parte del organismo de un sujeto.

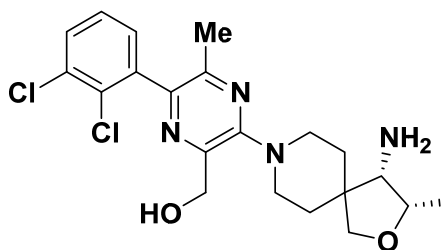
Los términos "Compuesto A", "Comp. A", "Compuesto 1" y "Comp. 1" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a RMC-0693943

25 (abreviado en la presente memoria como "RMC-3943"), que tiene la siguiente estructura:



Los términos "Compuesto B", "Comp. B", "Compuesto 21" y "Comp. 21" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a RMC-0694550

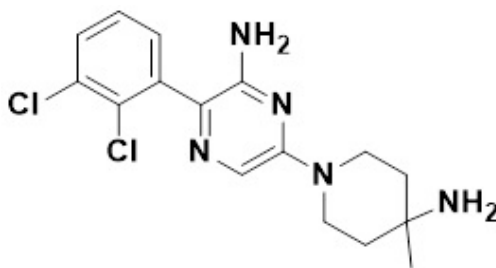
30 (abreviado en la presente memoria como "RMC-4550"), que tiene la siguiente estructura:



Los términos "Compuesto C" y "Comp. C" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de estructura similar a los Compuestos A y B. El compuesto C se describe en el

5 documento PCT/US2017/041577 (WO 2018/013597), incorporado en la presente memoria como referencia en su totalidad.

El término SHP099 se refiere a un inhibidor de SHP2 que tiene la siguiente estructura:



10 El término "trastorno" se usa en esta descripción para significar, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

Una "cantidad eficaz" cuando se utiliza con relación a un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto como

15 se describe en la presente memoria.

El término "inhibidor" significa un compuesto que evita que una biomolécula (p. ej., una proteína, ácido nucleico) complete o inicie una reacción. Un inhibidor puede inhibir una reacción por medios competitivos, acompetitivos o no competitivos. Los inhibidores ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ácidos nucleicos, ADN,

20 ARN, ARNhc, ARNip, proteínas, miméticos de proteínas, péptidos, peptidomiméticos, anticuerpos, moléculas pequeñas, compuestos químicos, análogos que imitan el sitio de unión de una enzima, receptor u otra proteína, p. ej., que está implicada en la transducción de señales, agentes terapéuticos, composiciones farmacéuticas, fármacos y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, los inhibidores

25 pueden ser moléculas de ácido nucleico que incluyen, pero no se limitan a, ARNip que reduce la cantidad de proteína funcional en una célula. En consecuencia, los

compuestos que se dice que son “capaces de inhibir” una proteína concreta, p. ej., SHP2, comprenden cualquiera de tales inhibidores.

El término "inhibidor alostérico" significa un compuesto de molécula pequeña capaz de inhibir SHP2 mediante la unión a SHP2 en un sitio diferente al sitio activo de la enzima. Los inhibidores de SHP2 alostéricos ilustrativos descritos en la presente memoria incluyen, sin limitación: (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor de SHP2 alostérico de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula I VX, de Fórmula IV-Y, de Fórmula I VZ, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TN0155; (vii) un inhibidor de SHP2 descrito en la solicitud internacional PCX PCT/US2017/041577 (WO2018013597), incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad; (viii) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (ix) un compuesto de la Tabla A2, descrito en la presente memoria; y (x) una combinación de los mismos.

El término "modulación" incluye "aumentar", "potenciar" o "estimular", así como "disminuir" o "reducir", típicamente en una cantidad estadísticamente significativa o fisiológicamente significativa en comparación con un control. Una cantidad "aumentada", "estimulada" o "mejorada" suele ser una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir un aumento de 1,1, 1,2, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 o más veces (p. ej., 500, 1000 veces) (incluidos todos los números enteros y puntos decimales entre 1 y más, p. ej., 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, etc.) la cantidad producida en ausencia de composición (p. ej., en ausencia de un agente o compuesto) o una composición de control, muestra o sujeto de prueba. Una cantidad "disminuida" o "reducida" suele ser una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir una disminución de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10 %, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o del 100% en la cantidad producida en ausencia de composición (la ausencia de un agente o compuesto) o una composición de control, incluidos todos los números enteros intermedios.

El término "mutación", como se emplea en la presente memoria, indica cualquier modificación de un ácido nucleico y/o polipéptido que da como resultado un ácido nucleico o polipéptido alterado. El término "mutación" puede incluir, por ejemplo, mutaciones puntuales, deleciones o inserciones de residuos únicos o múltiples en un polinucleótido, lo que incluye alteraciones que surgen dentro de una

región que codifica una proteína de un gen, así como alteraciones en regiones fuera de una. secuencia codificante de proteína, tal como, pero sin limitarse a, secuencias reguladoras o promotoras, así como amplificaciones y/o roturas o translocaciones cromosómicas.

5 El término "mutación sensible al inhibidor alostérico", cuando se emplea en referencia a una mutación de SHP2, significa una mutación en SHP2 que da como resultado un polipéptido de SHP2 que puede ser modulado por un inhibidor alostérico de SHP2 (p. ej., cualquiera de los inhibidores alostéricos de SHP2 descritos en la presente memoria). Como resultará evidente para un experto en la técnica, tal
10 modulación de un polipéptido SHP2 que comprende una mutación sensible al inhibidor alostérico dará como resultado en algunas realizaciones una disminución en la actividad del polipéptido SHP2. Tal actividad puede medirse utilizando cualquier ensayo de actividad adecuado conocido en la técnica o descrito en la presente memoria (véase, por ejemplo, el ensayo de inhibición alostérica de SHP2 descrito en
15 la presente memoria en el Ejemplo 1). En algunas realizaciones, la mutación sensible al inhibidor alostérico es una mutación SHP2 seleccionada entre cualquiera de F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I y Q506P. En algunas realizaciones, la mutación sensible al inhibidor alostérico puede ser una combinación de dos o más mutaciones sensibles al inhibidor seleccionadas entre F285S, L262R, S189A, D61G,
20 E69K, T73I y Q506P.

El término "mutación resistente al inhibidor alostérico" cuando se emplea en referencia a una mutación de SHP2, significa una mutación en SHP2 que hace que un polipéptido de SHP2 sea refractario o resistente a la inhibición con un inhibidor alostérico de SHP2. Por tanto, en algunas realizaciones, una mutación resistente al
25 inhibidor alostérico en un polipéptido SHP2 disminuye el efecto inhibidor que un inhibidor alostérico de SHP2 tiene sobre el polipéptido SHP2 en comparación con el efecto que el inhibidor tiene sobre un polipéptido SHP2 similar que difiere solo en ausencia de la mutación resistente al inhibidor alostérico. Tal actividad se puede medir utilizando cualquier ensayo de actividad adecuado conocido en la técnica o
30 descrito en la presente memoria (véase, por ejemplo, el ensayo de inhibición alostérica de SHP2 descrito en la presente memoria en el Ejemplo 1). En algunas realizaciones, una mutación resistente al inhibidor alostérico en un polipéptido SHP2 anula todos los efectos inhibidores detectables que tiene un inhibidor alostérico SHP2 sobre la actividad del polipéptido SHP2, en donde el inhibidor tiene una eficacia
35 inhibidora detectable sobre un polipéptido SHP2 similar que difiere solo en ausencia de la mutación resistente al inhibidor alostérico. Tales mutaciones resistentes a

inhibidores alostéricos incluyen, sin limitación, mutaciones que desestabilizan la conformación autoinhibida de SHP2. En algunas realizaciones, la mutación resistente al inhibidor alostérico es una mutación de SHP2 seleccionada entre cualquiera de E76K, P491S y S502P. En algunas realizaciones, la mutación resistente al inhibidor

5 alostérico es una combinación de dos o más mutaciones de SHP2 seleccionadas entre E76K, P491S y S502P.

Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, p. ej., un ser humano, un ratón, una rata, una cobaya, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, como un mono, un chimpancé, babuino o rhesus.

10 El término "prevenir" o "prevención" con respecto a un sujeto se refiere a evitar que una enfermedad o trastorno aflija al sujeto. La prevención incluye el tratamiento profiláctico. Por ejemplo, la prevención puede incluir la administración al sujeto de un compuesto descrito en la presente memoria antes de que el sujeto padezca una enfermedad y la administración evitará que el sujeto padezca la enfermedad.

15 El término "proporcionar a un/el sujeto" un agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de SHP2, incluye la administración de dicho agente.

Los términos "ruta RAS" y "ruta RAS/MAPK" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a una cascada de transducción de señales aguas abajo de varios receptores del factor de crecimiento de la superficie celular, cuya

20 activación de RAS (y sus diversas isoformas y alotipos) es un evento central que impulsa una variedad de eventos efectores celulares que determinan la proliferación, activación, diferenciación, movilización y otras propiedades funcionales de la célula. SHP2 transmite señales positivas de los receptores del factor de crecimiento al ciclo de activación/desactivación de RAS, que está modulado por factores de intercambio

25 de nucleótidos de guanina (GEF, tales como SOS1) que cargan GTP en RAS para producir RAS unida a GTP funcionalmente activo, así como proteínas aceleradoras de GTP (GAP, tales como NF1) que facilitan la terminación de las señales mediante la conversión de GTP en GDP. RAS unida a GTP producida por este ciclo transmite señales positivas esenciales a una serie de serina/treonina quinasas incluyendo las

30 quinasas RAF y MAP, de las cuales emanan señales adicionales a diversas funciones efectoras celulares.

Los términos "mutación de la ruta RAS" y "mutación que activa la ruta RAS/MAPK" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a una mutación en un gen que codifica una proteína implicada directamente en los procesos

35 de señalización de la ruta de señalización RAS/MAPK y/o regula (positiva o negativamente) esta ruta de señalización que hace que la ruta sea activa, en donde

tal mutación puede aumentar, cambiar o disminuir el nivel de actividad de dicha proteína. Tales proteínas incluyen, pero no se limitan a, Ras, Raf, NF1, SOS e isoformas específicas o alotipos de las mismas.

5 El término "tumor dirigido por RTK" se refiere a un tumor que comprende una célula con una o más mutaciones oncogénicas de una RTK, o una proteína que forma parte del complejo de señalización de RTK, que provoca altos niveles de señalización de RTK. Algunas de estas células pueden considerarse "adictas" al RTK, y la inhibición de la señalización de RTK conduce a la supresión simultánea de las rutas aguas abajo, lo que a menudo da como resultado el crecimiento, detención y muerte
10 celular. Los tumores provocados por RTK incluyen, pero no se limitan a, cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones en EGFR o ALK.

El término "SHP2" significa "proteína tirosina fosfatasa que contiene la región 2 del dominio de Homología de Src" y también se conoce como SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 o PTPN11. La numeración de las mutaciones de SHP2
15 en la presente descripción es de acuerdo con Uniprot Isoforma 2 (número de acceso Q06124-2) (SEQ ID NO: 1):

10	20	30	40	50
MTSRRWFHPN	ITGVEAENLL	LTRGVDGSFL	ARPSKSNPGD	FTLSVRRNGA
60	70	80	90	100
VTHIKIQNTG	DYYDLYGGEK	FATLAELVQY	YMEHHGQLKE	KNGDVIELKY
110	120	130	140	150
PLNCADPTSE	RWFHGHLSGK	EAEKLLTEKG	KHGSFLVRES	QSHPGDFVLS
160	170	180	190	200
VRTGDDKGES	NDGKSKVTHV	MIRCQELKYD	VGGGERFDSL	TDLVEHYKKN
210	220	230	240	250
PMVETLGTVL	QLKQPLNTTR	INAAEIESRV	RELSKLAETT	DKVKQGFWE
260	270	280	290	300
FETLQQQECK	LLYSRKEGQR	QENKNKNRYK	NILPFDHTRV	VLHDGDPNEP
310	320	330	340	350
VSDYINANII	MPEFETKCNN	SKPKKSYIAT	QGCLQNTVND	FWRMVFQENS
360	370	380	390	400
RVIVMTTKEV	ERGKSKCVKY	WPDEYALKEY	GVMRVRNVKE	SAAHDYTLRE
410	420	430	440	450
LKLSKVGQGN	TERTVWQYHF	RTWPDHGVPS	DPGGVLDLFLE	EVHHKQESIM
460	470	480	490	500
DAGPVVVHCS	AGIGRTGTFI	VIDILIDIIR	EKGVDCCIDV	PKTIQMVRSQ
510	520	530	540	550
RSGMVQTEAQ	YRFIYMAVQH	YIETLQRRIE	EEQKSKRKGH	EYTNIKYSLA
560	570	580	590	
DQTSQDQSPL	PFCTPTPPCA	EMREDSARVY	ENVGLMQQQK	SFR

La convención "AAwt ### AAmut" se utiliza para indicar una mutación que da como resultado que el aminoácido de tipo salvaje AAwt en la posición ### en el polipéptido sea reemplazado por AAmut mutante.

- 5 Un "agente terapéutico" es cualquier sustancia, p. ej., un compuesto o composición, capaz de tratar una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos que son útiles con relación a la presente descripción incluyen, sin limitación, inhibidores de SHP2, inhibidores de ALK, inhibidores de MEK, inhibidores de RTK (TKI) y quimioterapias contra el cáncer. Muchos de estos
- 10 inhibidores se conocen en la técnica y se describen en la presente memoria.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis terapéutica", "cantidad profilácticamente eficaz" o "cantidad eficaz para el diagnóstico" son la cantidad de fármaco, p. ej., un inhibidor de SHP2, necesaria para provocar la respuesta biológica deseada después de la administración.

- 15 Los términos "tratamiento" o "tratar" con respecto a un sujeto, se refieren a mejorar al menos un síntoma, patología o marcador de la enfermedad o trastorno del

sujeto, ya sea directamente o mejorando el efecto de otro tratamiento. El tratamiento incluye curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente el trastorno, y puede incluir incluso cambios mínimos o mejoras en uno o más marcadores medibles de la enfermedad o afección que se estén tratando. "Tratamiento" o "tratar" no necesariamente indican la erradicación o curación completas de la enfermedad o afección, o de los síntomas asociados de las mismas. El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier sujeto que lo necesite. Los marcadores de mejora clínica ilustrativos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Visión general

La presente descripción se refiere, entre otras cosas, a composiciones, métodos y kits para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno (p. ej., cáncer) con un inhibidor de SHP2 solo o combinado con otro agente terapéutico adecuado.

SHP2 es una molécula efectora de señalización importante para una variedad de tirosina quinasas receptoras (RTK), incluidos los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La SHP2 también es una molécula de señalización importante que regula la activación de la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) que puede conducir a la transformación celular, un requisito previo para el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, SHP2 participa en la señalización a través de las rutas de la proteína quinasa activada por mitógeno Ras, JAK-STAT y/o fosfoinositol 3-quinasa-AKT. SHP2 media la activación de las MAP quinasas Erk1 y Erk2 (Erk1/2, Erk) por las tirosina quinasas receptoras tales como ErbB1, ErbB2 y c-Met modulando la activación de RAS.

SHP2 tiene dos dominios de homología 2 de Src N-terminales (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal. Los dos dominios SH2 controlan la localización subcelular y la regulación funcional de SHP2. La molécula existe en una conformación inactiva, inhibiendo su propia actividad a través de una red de unión que implica residuos de los dominios N-SH2 y PTP. En respuesta a la estimulación del factor de crecimiento, SHP2 se asocia con el aparato de señalización RTK y esto induce un cambio conformacional que da como resultado la activación de SHP2.

Las mutaciones activadoras de SHP2 se han asociado con patologías del desarrollo tales como el síndrome de Noonan y el síndrome LEOPARD y también se pueden encontrar en múltiples tipos de cáncer, incluidos la mayoría de los tumores inducidos por RTK, leucemia, cáncer de pulmón y de mama, carcinoma gástrico,

linfoma anaplásico de células grandes, glioblastoma y neuroblastoma.¹

Además, SHP2 desempeña un papel en la transducción de señales que se originan a partir de moléculas de puntos de control inmunitarios, que incluyen, entre otras, la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y la proteína 4 asociada a
 5 linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). En este contexto, la inhibición de la función de SHP2 puede promover la activación de las células inmunitarias que expresan moléculas de puntos de control, incluidas las respuestas inmunitarias anticancerosas.

Se ha descrito previamente que la desactivación de la expresión de SHP2 utilizando tecnología de ARNi o la inhibición de SHP2 por un inhibidor alostérico de
 10 molécula pequeña interfiere en la señalización de varias RTK implicadas en impulsar el crecimiento de células cancerosas. (Chen, Ying-Nan P. 148 Nature Vol 535 7 de julio de 2016 en la pág.151).

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para la estratificación del paciente en función de la presencia o ausencia de una
 15 mutación de SHP2 o en función del subtipo particular de tal mutación. Como se utiliza en la presente memoria, "estratificación de pacientes" significa clasificar a uno o más pacientes con una enfermedad o trastorno (p. ej., cáncer) que es probable o poco probable que se pueda tratar con un inhibidor alostérico de SHP2. La estratificación de pacientes puede comprender clasificar a un paciente por tener un tumor sensible
 20 al tratamiento con un inhibidor alostérico de SHP2. La estratificación del paciente se puede basar en la presencia o ausencia de un tumor que comprende una o más células que contienen una mutación de SHP2 que hace que la proteína SPIP2 mutada sea sensible o resistente a los inhibidores alostéricos de SHP2.

Cualquier enfermedad o afección asociada con una mutación de SHP2 se
 25 puede identificar, evaluar y/o tratar de acuerdo con la presente descripción. En realizaciones concretas, la mutación SHP2 deja la proteína mutada sensible a inhibidores alostéricos de SHP2. Se conocen en la técnica varias de estas enfermedades o afecciones que comprenden mutaciones de SHP2. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar una
 30 enfermedad o afección seleccionada entre, pero sin limitarse a, Síndrome de Noonan

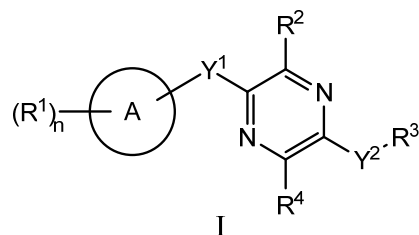
¹ Grossmann, K. S., Rosário, M., Birchmeier, C. & Birchmeier, W. The tyrosine phosphatase Shp2 in development and cancer. *Adv. Cancer Res.* 106, 53–89 (2010). Chan, R. J. & Feng, G. S. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase. *Blood* 109, 862–867 (2007). Matozaki, T., Murata, Y., Saito, Y., Okazawa, H. & Ohnishi, H. Protein tyrosine phosphatase SHP-2: a proto-oncogene product that promotes Ras activation. *Cancer Sci.* 100, 1786–1793 (2009). Mohi, M. G. & Neel, B. G. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 17, 23–30 (2007). Östman, A., Hellberg, C. & Böhmer, F. D. Protein-tyrosine phosphatases and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 6, 307–320 (2006).

(p. ej., síndrome de Noonan causado por un mecanismo diferente a una mutación de SHP2), el Síndrome LEOPARD (p. ej., Síndrome LEOPARD causado por un mecanismo diferente a una mutación SHP2); tumores del sistema hematopoyético y linfóide que incluyen síndromes mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y leucemia, p. ej., leucemia mieloide aguda, y leucemias mielomonocíticas juveniles; 5 cáncer de esófago; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de próstata; glioblastoma; carcinoma urotelial, carcinoma uterino, cistadenocarcinoma adenoide y seroso ovárico, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de páncreas, carcinoma 10 adrenocortical, adenocarcinoma de estómago, sarcoma, rabdomiosarcoma, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de piel, cáncer de peritoneo, cáncer intestinal (intestino delgado y grueso), cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer del tracto biliar, cáncer de tejidos blandos, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central (p. ej., linfoma primario del SNC), cáncer de estómago, cáncer de pituitaria, 15 cáncer del tracto genital, cáncer del tracto urinario, cáncer de glándulas salivales, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de ojo, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer de ganglios autónomos, cáncer del tracto aerodigestivo superior, cáncer de hueso, cáncer de testículo, cáncer de pleura, cáncer de riñón, cáncer de pene, cáncer paratiroideo, cáncer de las meninges, cáncer de vulva y melanoma que 20 comprende un método descrito en la presente memoria, tal como, p. ej., una monoterapia o terapia combinada descrita en la presente memoria.

En diversas realizaciones, los métodos para tratar tales enfermedades o trastornos implican administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de SHP2 o una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un 25 inhibidor de SHP2. Cualquier compuesto o sustancia capaz de inhibir SHP2 se puede utilizar en la aplicación de la presente descripción para inhibir SHP2. Los ejemplos no limitantes de tales inhibidores de SHP2 se conocen en la técnica y se describen en la presente memoria. Por ejemplo, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizar uno o más inhibidores de SHP2 seleccionados 30 entre, pero no limitados a, cualquier inhibidor de SHP2 descrito por *Chen, Ying-Nan P et al.*, 148 Nature Vol 535 7 de julio de 2016, incorporado en la presente memoria como referencia. en su totalidad, incluido SHP099, allí descrito. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizar uno o más inhibidores de SHP2 seleccionados entre, pero sin limitarse a, cualquier inhibidor de SHP2 descrito 35 en la solicitud PCX PCT/US2017/041577 (WO2018013597), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Las composiciones y métodos

descritos en la presente memoria pueden utilizar uno o más inhibidores de SHP2 seleccionados entre, pero sin limitarse a, cualquier inhibidor de SHP2 descrito en las solicitudes PCT PCT/IB2015/050343 (WO2015107493); PCT/IB2015/050344 (WO2015107494); PCT/IB2015/050345 (WO201507495); PCT/IB2016/053548 (WO2016/203404); PCT/IB2016/053549 (WO2016203405); PCT/IB2016/053550 (WO2016203406); PCT/US2010/045817 (WO2011022440); PCT/US2017/021784 (WO2017156397); y PCT/US2016/060787 (WO2017079723); y PCT/CN2017/087471 (WO 2017211303), cada una de los cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizar uno o más inhibidores de SHP2 seleccionados entre, pero sin limitarse a, cualquier inhibidor de SHP2 descrito por Chen L., et al., Mol Pharmacol. agosto de 2006; 70(2):562-70, incorporado en la presente memoria como referencia en su totalidad, incluyendo NSC-87877 allí descrito. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizar TNO155, descrito bajo el identificador ClinicalTnals.gov; NCTQ3114319, disponible en la dirección de la red informática mundial: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114319, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden utilizar uno o más inhibidores de SHP2 seleccionados entre, pero sin limitarse a RMC-3943, descrito en la presente memoria; RMC-4550, descrito en la presente memoria; un compuesto inhibidor de S1FP2 de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula I-V1, Fórmula I-V2, Fórmula I-W, Fórmula I-X, Fórmula 1-Y, Fórmula I-Z, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula IV- X, Fórmula IV-Y, Fórmula IV-Z, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX y Fórmula X, descritas en la presente memoria; un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; y un compuesto de la Tabla A2, descrito en la presente memoria.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico

de 5 a 12 miembros;

Y^1 es $-S-$ o un enlace directo;

Y^2 es $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$,
 $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$,
 5 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$,
 $-C(S)N(R^a)-$, o $-OC(O)O-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se
 dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2
 está unido a R^3 ;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$
 10 $C2-C6$, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno,
 $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-$
 $NR^5S(O)_2R^6$,
 $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde
 cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente
 15 sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,
 $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,
 $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-OR^b$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6,
 $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que
 20 contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y
 O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que
 consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o
 más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-$
 25 $S(O)_2R^5$,
 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-$
 $NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo
 no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8,
 30 o
 $-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido
 con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están
 anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-$
 35 $cicloalquilo$ C3-C8, $-alquenilo$ C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5
 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada

alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno,

-NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -

5 NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R³ es independientemente -alquilo C1-C6 o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo C1-C6, -OH, o -NH₂; o

10 R³ se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo C1-C6, -OH, o -NH₂;

R⁴ es independientemente -H, -D, o -alquilo C1-C6, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -NH₂, halógeno, u oxo; o

15 R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

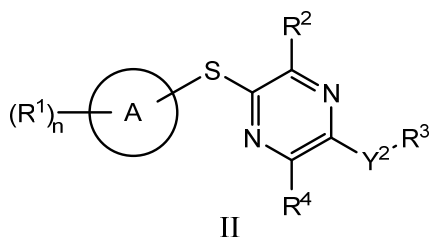
20 R⁵ y R⁶ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alqueno C2-C6, -cicloalqueno C4-C8, -alquino C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halógeno, -NR⁷R⁸, -NO₂, o -CN;

25 R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alqueno C2-C6, -cicloalqueno C4-C8, -alquino C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, o -CN;

m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

30 Otro aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula II:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

5 Y^2 es $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, o $-OC(O)O-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 está unido a R^3 ;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

20 R^2 es independientemente $-OR^b$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8, o $-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-$

cicloalquilo C3-C8, -alquenilo C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno,

- 5 -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

- 10 R³ es independientemente -alquilo C1-C6 o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo C1-C6, -OH, o -NH₂; o

R³ se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo C1-C6, -OH, o -NH₂;

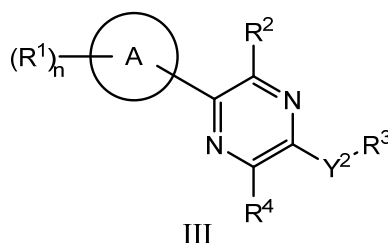
- 15 R⁴ es independientemente -H, -D, o -alquilo C1-C6, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -NH₂, halógeno, u oxo; o

- 20 R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

R⁵ y R⁶ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halógeno, -NR⁷R⁸, -NO₂, o -CN;

- 25 R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, o -CN;

- 30 m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.
 Otro aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula III:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y^2 es $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, o $-OC(O)O-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 está unido a R^3 ;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-OR^b$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8,
o

$-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están
5 anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-alqueno$ C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o
10 más $-OH$, halógeno,

$-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^3 es independientemente $-alquilo$ C1-C6 o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está
15 opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, o $-NH_2$; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, o $-NH_2$;
20

R^4 es independientemente $-H$, $-D$, o $-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-NH_2$, halógeno, u oxo; o

R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un
25 heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

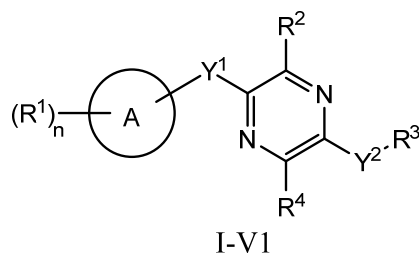
R^5 y R^6 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, o $-CN$;
30

R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente
35 sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-V1:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros
5 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son monocíclicos de 5 a 12 miembros o policíclicos de 5 a 12 miembros;

Y¹ es -S-, un enlace directo, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, o -S(O)-;

Y² es -NRᵃ-, en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

Rᵃ y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se combinan para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo comprende opcionalmente
-S(O)₂- en el heterociclo;

R¹ es independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, -OH, -OR⁶, halógeno, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, heterociclo monocíclico o policíclico, espiroheterociclilo, heteroarilo, u oxo, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, =O, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-NH_2$, $-OR^b$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, halógeno, $-C(O)OR^b$, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-OH$, $-alquilo$ C1-C6, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-alquenilo$ C2-C6, $-(CH_2)_n$ -arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, heterociclo, heteroarilo, o $-(CH_2)_n$ -arilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_nOH$, $-alquilo$ C1-C6, $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-CH_2F$;

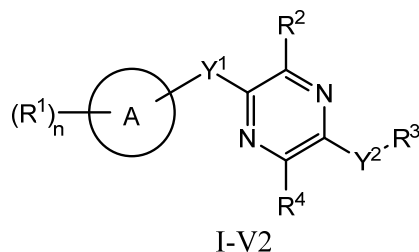
R^3 es independientemente $-H$, $-alquilo$ C1-C6, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C8, o $-(CH_2)_n-R^b$, en donde cada alquilo, espiroheterociclo, heterociclo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclilo, o espiroheterociclilo;

R^5 y R^6 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, $-CF_3$, o $-CN$;

R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OR^b$, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$; y

n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-V2:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

- 5 A es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son monocíclicos de 5 a 12 miembros o policíclicos de 5 a 12 miembros;

 Y¹ es –S–, un enlace directo, –NH–, –S(O)₂–, –S(O)₂–NH–, –C(=CH₂)–, –CH–, o –S(O)–;

- 10 Y² es –NR^a–, en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

- R³ se combina con R^a para formar un heterociclo policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –alquilo C1-C6, halógeno, –OH, –OR^b, –NH₂, –NHR^b, heteroarilo, heterociclilo, –(CH₂)_nNH₂, –(CH₂)_nOH, –COOR^b, –CONHR^b, –CONH(CH₂)_nCOOR^b, –NHCOOR^b, –CF₃, –CHF₂, –CH₂F, o =O;

- R¹ es independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, –OH, –OR⁶, halógeno, –NO₂, –CN, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, –C(O)R⁵, –CO₂R⁵, –C(O)NR⁵R⁶, –NR⁵C(O)R⁶, heterociclo monocíclico o policíclico, espiroheterociclilo, heteroarilo, u oxo, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, halógeno, –NO₂, oxo, =O, –CN, –R⁵, –OR⁵, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

 R² es independientemente –NH₂, –OR^b, –CN, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-

C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, halógeno, -C(O)OR^b, -cicloalquilo C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^b es independientemente, en cada caso, -H, -D, -OH, -alquilo C1-C6, -cicloalquilo C3-C8, -alquenilo C2-C6, -(CH₂)_n-arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, heterociclo, heteroarilo, o -(CH₂)_n-arilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, heterociclo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_nOH, -alquilo C1-C6, -CF₃, -CHF₂, o -CH₂F;

R⁴ es independientemente -H, -D, -alquilo C1-C6, -haloalquilo C1-C6, -hidroxialquilo C1-C6, -CF₂OH, -CHFOH, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, cicloalquilo C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, en donde cada alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -NH₂, -OR^b, halógeno, u oxo; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -NH₂, o halógeno;

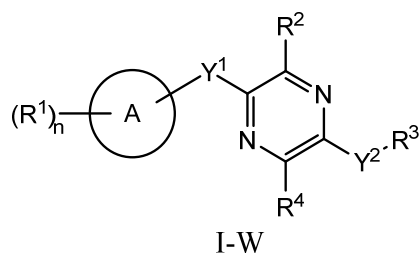
R⁵ y R⁶ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halógeno, -NR⁷R⁸, -NO₂, -CF₃, o -CN;

R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6,

–alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, –OR^b, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN; y

5 n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-W:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

10 A es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son monocíclicos de 5 a 12 miembros o policíclicos de 5 a 12 miembros;

Y¹ es –S–, un enlace directo, –NH–, –S(O)₂–, –S(O)₂–NH–, –C(=CH₂)–, –CH–, o –S(O)–;

15 Y² es –NR^a–, –(CR^a)_m–, –C(O)–, –C(R^a)₂NH–, –(CR^a)_mO–, –C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)–, –S(O)₂N(R^a)–, –N(R^a)S(O)₂–, –N(R^a)C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(S)N(R^a)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)O–, –C(O)N(R^a)O–, –N(R^a)C(S)–, –C(S)N(R^a)–, o –OC(O)O–; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

R¹ es independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, –OH, –OR⁶, halógeno, –NO₂, –CN, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶,

25 –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, –C(O)R⁵, –CO₂R⁵, –C(O)NR⁵R⁶, –NR⁵C(O)R⁶, heterociclo monocíclico o policíclico, espiroheterociclilo, heteroarilo, u oxo, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, halógeno, –NO₂, oxo, =O, –CN, –R⁵, –OR⁵, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵,

30 –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –

$(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{COOR}^b$, $-\text{CONHR}^b$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$, $-\text{NHCOOR}^b$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{F}$, o $=\text{O}$;

- R^4 es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{haloalquilo C1-C6}$,
5 $-\text{hidroxialquilo C1-C6}$ $-\text{CF}_2\text{OH}$, $-\text{CHFOH}$ $-\text{NH-NHR}^5$, $-\text{NH-OR}^5$, $-\text{O-NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHR}^5$,
 $-\text{OR}^5$, $-\text{NHC(O)R}^5$, $-\text{NHC(O)NHR}^5$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NHR}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{OH}$,
 $-\text{C(O)OR}^5$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$, $-\text{C(O)R}^b$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, cicloalquilo C3-C8, arilo, heterocíclico que
10 contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y
O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que
consiste en N, S, P, y O, en donde cada alquilo, cicloalquilo, o heterocíclico está
opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, halógeno, u oxo; en
donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, o halógeno; o

- 15 R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden
combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un
heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o
heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo
comprende opcionalmente

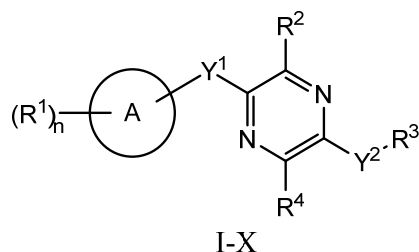
- 20 $-\text{S(O)}_2-$ en el heterociclo;

R^5 y R^6 son independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$,
 $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, un
heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halógeno, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{CN}$;

- 25 R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$,
 $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, $-\text{OR}^b$, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada
alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está
opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$;

- 30 m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-X:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y¹ es -S- o un enlace directo;

Y² es -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, o -OC(O)O-; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

R¹ es independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, -OH, halógeno, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, o -CO₂R⁵, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R² es independientemente -OR^b, -CN, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo

no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8,

o

$-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido

5 con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-alqueno$ C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada

10 alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno,

$-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

15 R^3 es independientemente $-H$, $-alquilo$ C1-C6, o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, o $-NH_2$; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde

20 cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, o $-NH_2$;

R^4 es independientemente $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, cicloalquilo C3-C8, arilo,

25 heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, en donde cada alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-NH_2$, halógeno, u oxo; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con

30 uno o más $-OH$, $-NH_2$, o halógeno; o

R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo

35 comprende opcionalmente

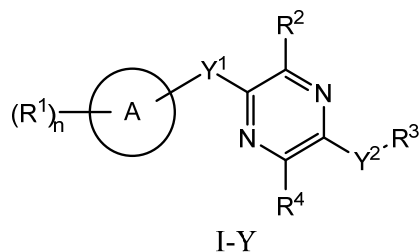
$-S(O)_2-$ en el heterociclo;

R^5 y R^6 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, o $-CN$;

5 R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

10 m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-Y:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros
15 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y^1 es $-S-$ o un enlace directo;

20 Y^2 es $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, o $-OC(O)O-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 , según se dibuja, está unido a R^3 ;

25 R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde
30 cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$,
 $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, arilo, heterociclilo que
 5 contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y
 O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que
 consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o
 más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$,
 10 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo
 no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a es independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$,
 15 o
 $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido
 con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están
 anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5
 20 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada
 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o
 más $-\text{OH}$, halógeno,
 $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$,
 25 o $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 es independientemente $-\text{H}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, un heterociclo monocíclico o
 policíclico de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C8, o $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$, en donde cada
 30 alquilo, heterociclo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclilo, o
 espiroheterociclilo; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o
 policíclico de 3 a 12 miembros o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde
 35 cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^b$, $-\text{CH}_2\text{F}$,
 o $-\text{CH}_2\text{F}$;

CONHR^b,

–CONH(CH₂)_nCOOR^b, –NHCOOR^b, –CF₃, –CHF₂, o –CH₂F;

R⁴ es independientemente –H, –D, –alquilo C1-C6, –NH-NHR⁵, –NH-OR⁵, –O-NR⁵R⁶, –NHR⁵, –OR⁵, –NHC(O)R⁵, –NHC(O)NHR⁵, –NHS(O)₂R⁵, –NHS(O)₂NHR⁵,
 5 –S(O)₂OH, –C(O)OR⁵, –NH(CH₂)_nOH, –C(O)NH(CH₂)_nOH, –C(O)NH(CH₂)_nR^b, –C(O)R^b, –NH₂, –OH, –CN, –C(O)NR⁵R⁶, –S(O)₂NR⁵R⁶, cicloalquilo C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, en donde cada alquilo,
 10 cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, halógeno, u oxo; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, o halógeno; o

R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico o un
 15 heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo comprende opcionalmente –S(O)₂– en el heterociclo;

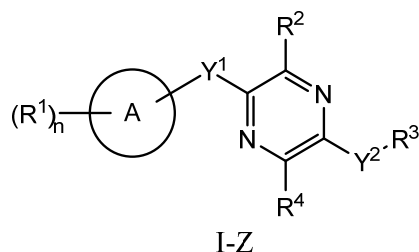
R⁵ y R⁶ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6,
 20 –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, –OR⁷, –SR⁷, halógeno, –NR⁷R⁸, –NO₂, o –CN;

R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, o un
 25 heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN;

m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

30 Un aspecto de la descripción se refiere a compuestos de Fórmula I-Z:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

5 Y^1 es $-S-$, un enlace directo, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$, o $-S(O)-$;

Y^2 es $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, o $-C(S)N(R^a)-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piperazina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 , según se dibuja, está unido a R^3 ;

15 R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

20 R^2 es independientemente $-OR^b$, $-NH_2$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, halógeno, $-C(O)OR^b$, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

35 R^a es independientemente, en cada caso $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8, o $-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados

ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-$ cicloalquilo C3-C8, $-alqueno$ C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O; en donde cada

5 $alquilo$, $cicloalquilo$, $alqueno$, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno,

$-NO_2$, oxo , $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_nOH$, $-alquilo$ C1-C6, $-CF_3$, $-CHF_2$,

10 o $-CH_2F$;

R^3 es independientemente $-H$, $-alquilo$ C1-C6, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, $cicloalquilo$ C3-C8, o $-(CH_2)_n-R^b$, en donde cada $alquilo$, heterociclo, o $cicloalquilo$ está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heterociclilo, o

15 $espiroheterociclilo$; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros o un $espiroheterociclo$ de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o $espiroheterociclo$ está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, $-NH_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$,

20 $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-CH_2F$;

R^4 es independientemente $-alquilo$ C1-C6, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$,

25 $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, y O, en donde cada $alquilo$, $cicloalquilo$, o heterociclilo está opcionalmente

30 sustituido con uno o más $-OH$, $-NH_2$, halógeno, u oxo ; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-NH_2$, o halógeno;

R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se combinan para formar un $cicloalquilo$ C3-C12 monocíclico o policíclico o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el $cicloalquilo$ o

35 heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo ; en donde el heterociclo comprende opcionalmente

–S(O)₂– en el heterociclo;

R⁵ y R⁶ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, –OR⁷, –SR⁷, halógeno, –

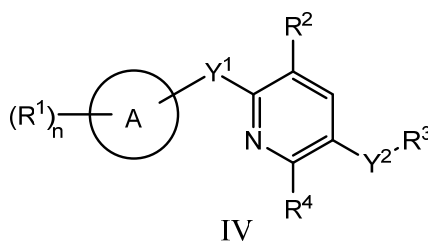
5 NR⁷R⁸, –NO₂, o –CN;

R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente
10 sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN;

m es independientemente, en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente, en cada caso, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula IV:



15 y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y¹ es –S– o un enlace directo;

20 Y² se selecciona del grupo que consiste en: –NR^a–, –(CR^a₂)_m–, –C(O)–, –C(R^a)₂NH–, –(CR^a₂)_mO–, –C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)–, –S(O)₂N(R^a)–, –N(R^a)S(O)₂–, –N(R^a)C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(S)N(R^a)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)O–, –C(O)N(R^a)O–, –N(R^a)C(S)–, –C(S)N(R^a)–, y –OC(O)O–; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piridina
25 y el enlace en el lado derecho del radical Y² está unido a R³;

R¹ es independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, –OH, halógeno, –NO₂, –CN, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶,

30 –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, –C(O)R⁵, o –CO₂R⁵, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente

sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$,
 5 $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o
 10 más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

15 R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

20 R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$,
 25 $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{alquilo C1-C6}$, o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, o $-\text{NH}_2$; o
 30 $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, o $-\text{NH}_2$; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, o $-\text{NH}_2$;

35 R^4 es independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, o $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, halógeno, u

oxo; o

R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8,

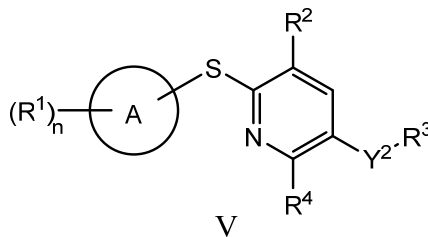
$-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, y $-CN$;

R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula V:



y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, y $-OC(O)O-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piridina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 está unido a R^3 ;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alquenilo$ C2-C6, $-cicloalquenilo$ C4-C8, $-alquinilo$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno,

$-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o $-\text{CO}_2\text{R}^5$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente

5 sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, arilo, heterociclilo que

10 contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o

15 más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste

20 en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C1-C6}$,

25 $-\text{alquenilo C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo,

30 $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{alquilo C1-C6}$, o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, o $-\text{NH}_2$; o

35 R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o

policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con –alquilo C1-C6, –OH, o –NH₂;

R⁴ es independientemente, en cada caso, –H, –D, o –alquilo C1-C6, en donde
 5 cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, halógeno, u oxo; o

R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o
 10 heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

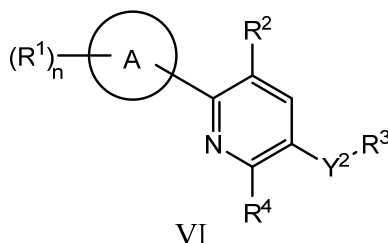
R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en –H, –D, –alquilo C1-C6, –alqueno C2-C6, –cicloalqueno C4-C8,
 –alquino C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico
 15 o policíclico, –OR⁷, –SR⁷, halógeno, –NR⁷R⁸, –NO₂, y –CN;

R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alqueno C2-C6, –cicloalqueno C4-C8, –alquino C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente
 20 sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula VI:



25 y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y² se selecciona del grupo que consiste en: –NR^a–, –(CR^a₂)_m–, –C(O)–,
 30 –C(R^a)₂NH–, –(CR^a₂)_mO–, –C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)–, –S(O)₂N(R^a)–, –N(R^a)S(O)₂–,
 –N(R^a)C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(S)N(R^a)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)N(R^a)–,

$-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, y $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piridina y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 está unido a R^3 ;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o $-\text{CO}_2\text{R}^5$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en –alquilo C1-C6, o un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, en donde cada alquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –alquilo C1-C6, –OH, o –NH₂; o

5 R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con –alquilo C1-C6, –OH, o –NH₂;

10 R^4 es independientemente, en cada caso, –H, –D, o –alquilo C1-C6, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, halógeno, u oxo; o

R^a y R^4 , junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o

15 heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en –H, –D, –alquilo C1-C6, –alqueno C2-C6, –cicloalqueno C4-C8, –alquino C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, –OR⁷, –SR⁷, halógeno, –NR⁷R⁸, –NO₂, y –CN;

20

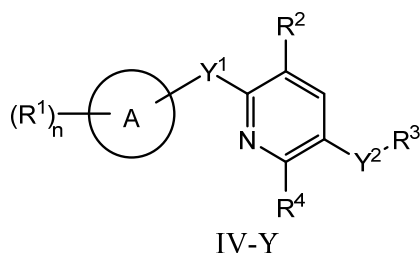
R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alqueno C2-C6, –cicloalqueno C4-C8, –alquino C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente

25 sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula IV-Y:



30 o una sal, profármaco, solvato, hidrato, tautómero, o isómero de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y^1 es $-S-$ o un enlace directo;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-NR^a-$, $-(CR^{a_2})_m-$, $-C(O)-$,
 5 $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^{a_2})_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$,
 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$,
 $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, y $-OC(O)O-$; en donde
 el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo de piridina
 y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 , según se dibuja, está unido a R^3 ;

10 R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6,
 $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno,
 $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-$
 $NR^5S(O)_2R^6$,
 $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde
 15 cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, o cicloalquilo está opcionalmente
 sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,
 $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,
 $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-OR^b$, $-CN$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6,
 20 $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, arilo, heterociclilo que
 contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u
 O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que
 consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino,
 cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o
 25 más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-$
 $S(O)_2R^5$,
 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-$
 $NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo
 no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

30 R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste
 en $-H$, $-D$, $-OH$, $-cicloalquilo$ C3-C8, y $-alquilo$ C1-C6, en donde cada alquilo o
 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-NH_2$, en donde 2 R^a , junto
 con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para
 formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

35 R^b es independientemente $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-cicloalquilo$ C1-C6,
 $-alqueno$ C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados

del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, halógeno, –NO₂, oxo,

- CN, –R⁵, –OR⁵, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶,
 5 –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, heteroarilo, –(CH₂)_nOH, –alquilo C1-C6, CF₃, CHF₂, o CH₂F;

- R³ se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en –H, –alquilo C1-C6, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C8, o –(CH₂)_n–R^b, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo
 10 está opcionalmente sustituido con uno o más –alquilo C1-C6, –OH, –NH₂, –OR^a, –NHR^a,
 –(CH₂)_nOH, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

- R³ se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde
 15 cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con –alquilo C1-C6, –OH, –NH₂, heteroarilo, heterociclilo, –(CH₂)_nNH₂, –COOR^a, –CONHR^b, –CONH(CH₂)_nCOOR^a,
 –NHCOOR^a, –CF₃, CHF₂, o CH₂F;

- R⁴ es independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –NH–NHR⁵,
 20 –NH–OR⁵, –O–NR⁵R⁶, –NHR⁵, –OR⁵, –NHC(O)R⁵, –NHC(O)NHR⁵, –NHS(O)₂R⁵,
 –NHS(O)₂NHR⁵, –S(O)₂OH, –C(O)OR⁵, –NH(CH₂)_nOH, –C(O)NH(CH₂)_nOH,
 –C(O)NH(CH₂)_nR^b, –C(O)R^b, NH₂, –OH, –CN, –C(O)NR⁵R⁶, –S(O)₂NR⁵R⁶, cicloalquilo C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos
 25 seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, en donde cada alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, halógeno, u oxo; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –NH₂, o halógeno; o

- R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden
 30 combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico, o un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo comprende opcionalmente
 –S(O)₂– en el heterociclo;

- 35 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4–

C8,

–alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, –OR⁷, –SR⁷, halógeno, –NR⁷R⁸, –NO₂, y –CN;

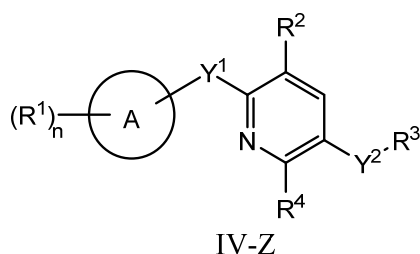
R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6,

- 5 –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, –SH, –NH₂, –NO₂, o –CN;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

- 10 n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula IV-Z:



o una sal, profármaco, solvato, hidrato, tautómero, o isómero de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 15 A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

Y¹ es –S–, un enlace directo, –NH–, –S(O)₂–, –S(O)₂NH–, –C(=CH₂)–, –CH–, o –S(O)–;

- 20 Y² se selecciona del grupo que consiste en: –NR^a–, –(CR^a₂)_m–, –C(O)–, –C(R^a)₂NH–, –(CR^a₂)_mO–, –C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)–, –S(O)₂N(R^a)–, –N(R^a)S(O)₂–, –N(R^a)C(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(S)N(R^a)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)N(R^a)–, –N(R^a)C(O)O–, –C(O)N(R^a)O–, –N(R^a)C(S)–, –C(S)N(R^a)–, y –OC(O)O–; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo de piridina y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

- 25 R¹ es independientemente, en cada caso, –H, –D, –alquilo C1-C6, –alquenilo C2-C6, –cicloalquenilo C4-C8, –alquinilo C2-C8, –cicloalquilo C3-C8, –OH, halógeno, –NO₂, –CN, –NR⁵R⁶, –SR⁵, –S(O)₂NR⁵R⁶, –S(O)₂R⁵, –NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)₂R⁶, –S(O)NR⁵R⁶, –S(O)R⁵, –NR⁵S(O)NR⁵R⁶, –NR⁵S(O)R⁶, –C(O)R⁵, o –CO₂R⁵, en donde
- 30 cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, halógeno, –NO₂, oxo, –CN, –R⁵, –OR⁵, –NR⁵R⁶, –SR⁵,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

R^2 es independientemente $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alqueno C2-C6}$,
 $-\text{cicloalqueno C4-C8}$, $-\text{alquino C2-C8}$, $-\text{NH}_2$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{cicloalquilo C3-}$
5 C8 , arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo
que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos
seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo,
alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está
opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$,
10 $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo
no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste
15 en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o
cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto
con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para
formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C1-C6}$,
20 $-\text{alqueno C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados
del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alqueno,
o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$,
oxo,
 $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,
25 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo,
arilo, heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, CF_3 , CHF_2 , o CH_2F ;

R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste
en $-\text{H}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros,
cicloalquilo C3-C8, o $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo
30 está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHR}^a$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o
policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde
35 cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{alquilo C1-}$
 C6 , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CONHR}^b$, $-$

CONH(CH₂)_nCOOR^a,

-NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂, o CH₂F;

R⁴ es independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -NH-NHR⁵,
-NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵,

- 5 -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH,
-C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, cicloalquilo
C3-C8, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del
grupo que consiste en N, S, P, u O, heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos
seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, en donde cada alquilo,
10 cicloalquilo, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -NH₂,
halógeno, u oxo; en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con
uno o más -OH, -NH₂, o halógeno; o

- R^a y R⁴, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados, se pueden
combinar para formar un cicloalquilo C3-C12 monocíclico o policíclico, o un
15 heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde el cicloalquilo o
heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo; en donde el heterociclo
comprende opcionalmente

-S(O)₂- en el heterociclo;

- R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del
20 grupo que consiste en -H, -D, -alquilo C1-C6, -alqueno C2-C6, -cicloalqueno C4-
C8,

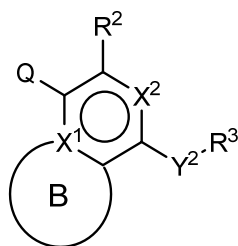
-alquino C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico
o policíclico, -OR⁷, -SR⁷, halógeno, -NR⁷R⁸, -NO₂, y -CN;

- R⁷ y R⁸ son independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6,
25 -alqueno C2-C6, -cicloalqueno C4-C8, -alquino C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un
heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo,
alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente
sustituido con uno o más -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, o -CN;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

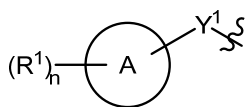
- 30 n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula VII:



VII

y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:



Q es H o

;

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

R¹ es independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, -OH, halógeno, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, o -CO₂R⁵, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,

15 -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

Y¹ es -S-, un enlace directo, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, o -S(O)-;

X¹ es N o C;

X² es N o CH;

- 20 B, incluyendo los átomos en los puntos de anclaje, es un heterociclo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico o un heteroarilo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico;

R² es independientemente H, -ORᵇ, -NR⁵R⁶, -CN, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -NH₂, halógeno, -C(O)ORᵃ, -cicloalquilo C3-C8, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo está

opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo

5 no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^a_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, y $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 , según se dibuja, está unido a R^3 ;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C1-C6}$, $-\text{alqueno C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo,

$-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, CF_3 , CHF_2 , o CH_2F ;

25 R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C8, o $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^b$, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHR}^a$,

30 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CONHR}^b$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^a$, $-\text{NHCOOR}^a$, $-\text{CF}_3$, CHF_2 , o CH_2F ;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8,

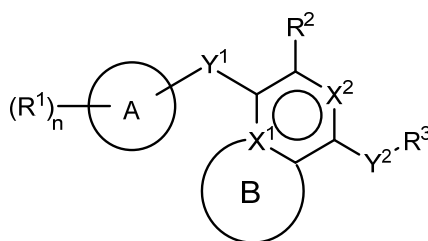
$-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, y $-CN$;

R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula VIII:



VIII

y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, o $-CO_2R^5$, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

Y^1 es $-S-$, un enlace directo, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$, o $-S(O)-$;

X^1 es N o C;

X² es N o CH;

B, incluyendo los átomos en los puntos de anclaje, es un heterociclo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico o un heteroarilo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico;

5 R² es independientemente H, -OR^b, -NR⁵R⁶, -CN, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -NH₂, halógeno, -C(O)OR^a, -cicloalquilo C3-C8, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada
10 alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo
15 no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

Y² se selecciona del grupo que consiste en: -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, y -OC(O)O-; en donde
20 el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en -H, -D, -OH, -cicloalquilo C3-C8, y -alquilo C1-C6, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -NH₂, en donde 2 R^a, junto
25 con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente -H, -D, -alquilo C1-C6, -cicloalquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
30 o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_nOH, -alquilo C1-C6, CF₃, CHF₂, o CH₂F;

35 R³ se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en -H, -alquilo C1-C6, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros,

cicloalquilo C3-C8, o $-(CH_2)_n-R^b$, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^a$, $-NHR^a$,

$-(CH_2)_nOH$, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

5 R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con $-alquilo$ C1-C6, $-OH$, $-NH_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^a$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^a$,

10 $-NHCOOR^a$, $-CF_3$, CHF_2 , o CH_2F ;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8,

15 $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, y $-CN$;

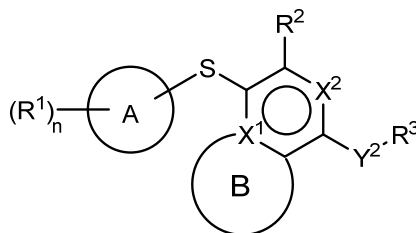
R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente

20 sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula IX:



IX

25 y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

30 R^1 es independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo$ C1-C6, $-alqueno$ C2-C6, $-cicloalqueno$ C4-C8, $-alquino$ C2-C8, $-cicloalquilo$ C3-C8, $-OH$, halógeno,

$-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o $-\text{CO}_2\text{R}^5$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente

5 sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

X^1 es N o C;

X^2 es N o CH;

10 B, incluyendo los átomos en los puntos de anclaje, es un heterociclo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico o un heteroarilo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico;

R^2 es independientemente H, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{NH}_2$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, arilo, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos

15 seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{NO}_2$, oxo,

20 $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{NR}^a-$, $-(\text{CR}^a_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$,

25 $-\text{C}(\text{R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a_2)_m\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)-$, y $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y^2 , según se dibuja, está unido al anillo y el enlace en el lado derecho del radical Y^2 , según se dibuja, está unido a R^3 ;

30 R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, y $-\text{alquilo C1-C6}$, en donde cada alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{NH}_2$, en donde 2 R^a , junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

35 R^b es independientemente $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{cicloalquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados

del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, halógeno, $-NO_2$, oxo,

- 5 $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$,
 $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, heterociclo,
 arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_nOH$, $-alquilo\ C1-C6$, CF_3 , CHF_2 , o CH_2F ;

- R^3 se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en $-H$, $-alquilo\ C1-C6$, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, cicloalquilo $C3-C8$, o $-(CH_2)_n-R^b$, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo
 10 está opcionalmente sustituido con uno o más $-alquilo\ C1-C6$, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^a$, $-NHR^a$,
 $-(CH_2)_nOH$, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

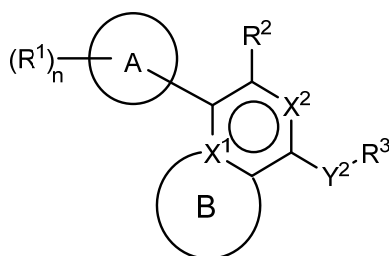
- R^3 se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde
 15 cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con $-alquilo\ C1-C6$, $-OH$, $-NH_2$, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^a$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^a$,
 $-NHCOOR^a$, $-CF_3$, CHF_2 , o CH_2F ;

- R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del
 20 grupo que consiste en $-H$, $-D$, $-alquilo\ C1-C6$, $-alqueno\ C2-C6$, $-cicloalqueno\ C4-C8$,
 $-alquino\ C2-C8$, $-cicloalquilo\ C3-C8$, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, $-OR^7$, $-SR^7$, halógeno, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, y $-CN$;

- R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-H$, $-D$, $-alquilo\ C1-C6$,
 25 $-alqueno\ C2-C6$, $-cicloalqueno\ C4-C8$, $-alquino\ C2-C8$, $-cicloalquilo\ C3-C8$, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, o $-CN$;

- m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 30 n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula X:



X

y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros;

R¹ es independientemente, en cada caso, -H, -D, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, -OH, halógeno, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, o -CO₂R⁵, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

X¹ es N o C;

X² es N o CH;

B, incluyendo los átomos en los puntos de anclaje, es un heterociclo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico o un heteroarilo de 5 a 12 miembros monocíclico o policíclico;

R² es independientemente H, -OR^b, -NR⁵R⁶, -CN, -alquilo C1-C6, -alquenilo C2-C6, -cicloalquenilo C4-C8, -alquinilo C2-C8, -NH₂, halógeno, -C(O)OR^a, -cicloalquilo C3-C8, heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, o heteroarilo; y en donde el heterociclilo o heteroarilo

no está anclado a través de un átomo de nitrógeno;

Y² se selecciona del grupo que consiste en: -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-,
 5 -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, y -OC(O)O-; en donde el enlace en el lado izquierdo de Y², según se dibuja, está unido al anillo y el enlace en el lado derecho del radical Y², según se dibuja, está unido a R³;

R^a se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en -H, -D, -OH, -cicloalquilo C3-C8, y -alquilo C1-C6, en donde cada alquilo o
 10 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -NH₂, en donde 2 R^a, junto con el átomo de carbono al que están anclados ambos, se pueden combinar para formar un cicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es independientemente -H, -D, -alquilo C1-C6, -cicloalquilo C1-C6, -alqueno C2-C6, o heterociclilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados
 15 del grupo que consiste en N, S, P, u O; en donde cada alquilo, cicloalquilo, alqueno, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halógeno, -NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, heterociclo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_nOH, -alquilo C1-C6, CF₃, CHF₂, o CH₂F;
 20

R³ se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en -H, -alquilo C1-C6, un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C8, o -(CH₂)_n-R^b, en donde cada alquilo, heterociclo, o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -alquilo C1-C6, -OH, -NH₂, -OR^a, -NHR^a,
 25 -(CH₂)_nOH, heterociclilo, o espiroheterociclilo; o

R³ se puede combinar con R^a para formar un heterociclo monocíclico o policíclico de 3 a 12 miembros, o un espiroheterociclo de 5 a 12 miembros, en donde cada heterociclo o espiroheterociclo está opcionalmente sustituido con -alquilo C1-C6, -OH, -NH₂, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^a, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^a,
 30 -NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂, o CH₂F;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en -H, -D, -alquilo C1-C6, -alqueno C2-C6, -cicloalqueno C4-C8,
 35 -alquino C2-C8, -cicloalquilo C3-C8, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico

o policíclico, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, halógeno, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$;

R^7 y R^8 son independientemente, en cada caso, $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{alquilo C1-C6}$, $-\text{alquenilo C2-C6}$, $-\text{cicloalquenilo C4-C8}$, $-\text{alquinilo C2-C8}$, $-\text{cicloalquilo C3-C8}$, un heterociclo de 3 a 12 miembros monocíclico o policíclico, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$;

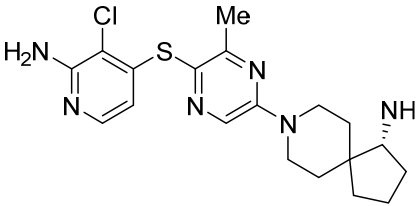
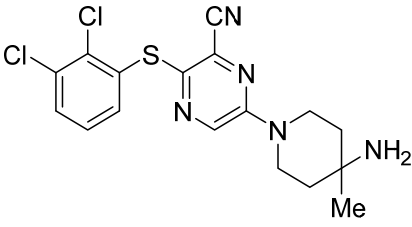
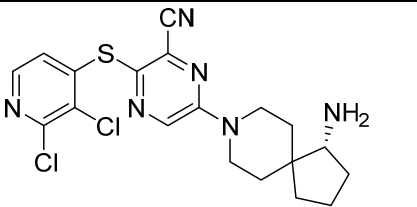
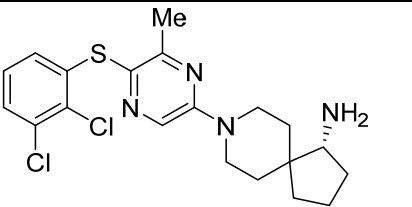
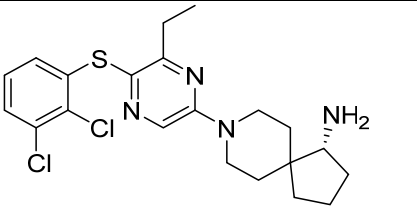
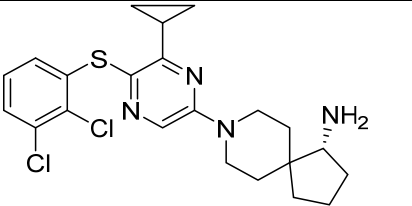
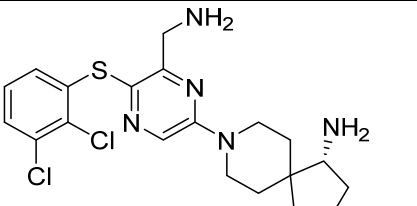
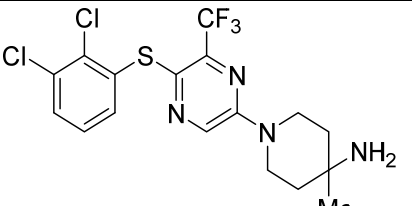
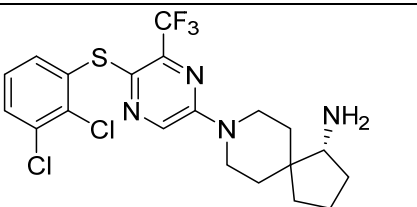
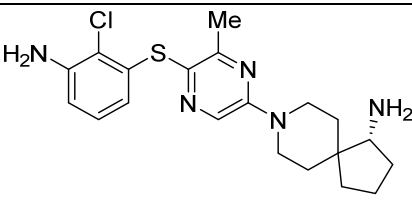
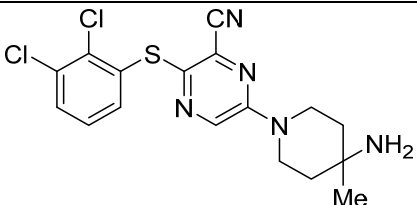
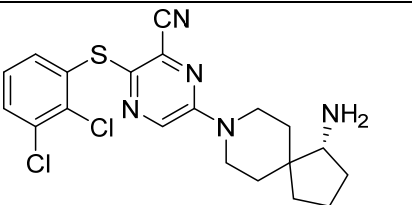
m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

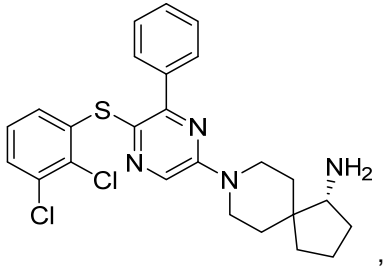
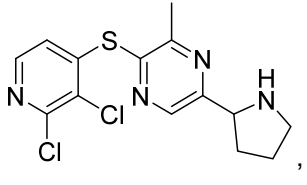
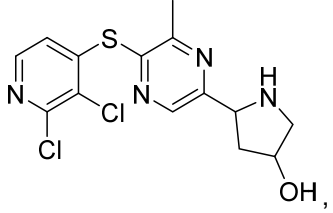
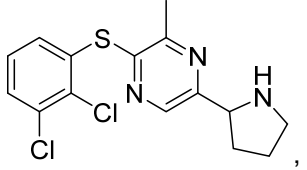
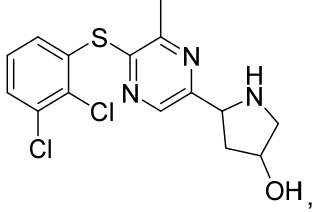
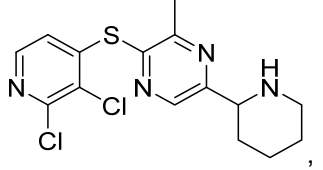
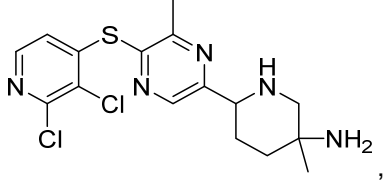
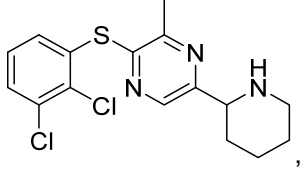
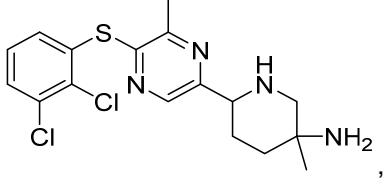
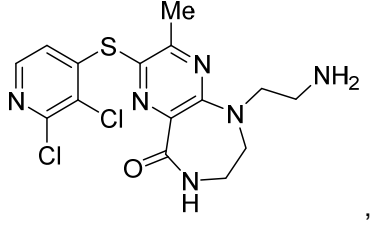
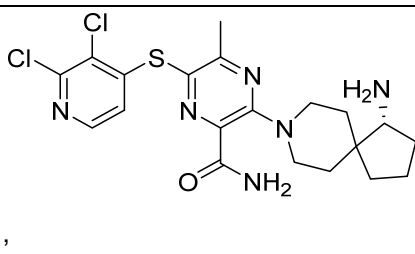
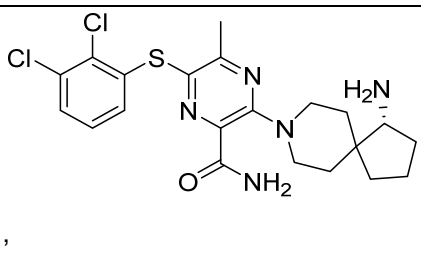
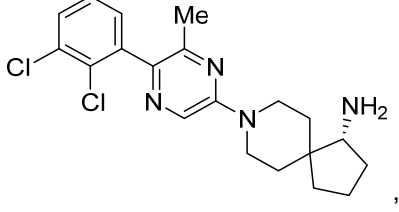
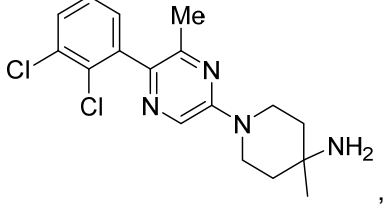
n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

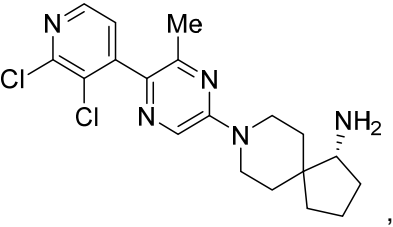
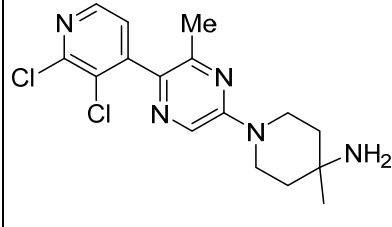
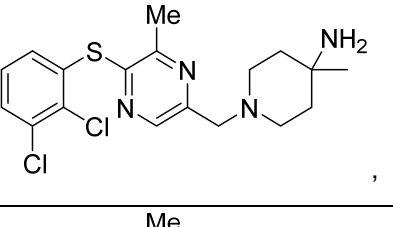
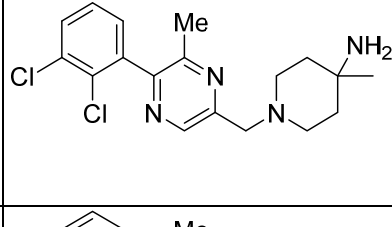
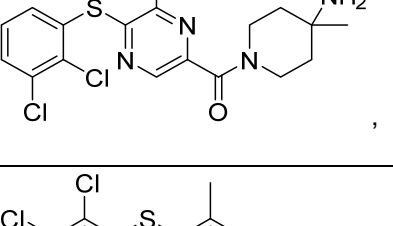
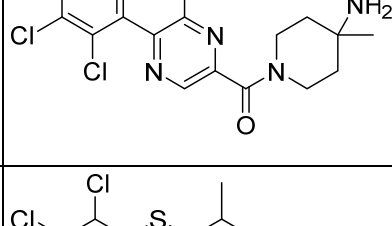
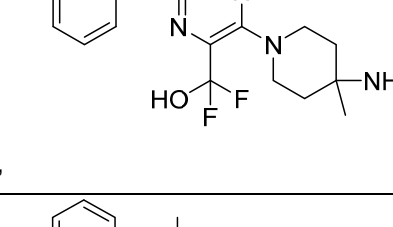
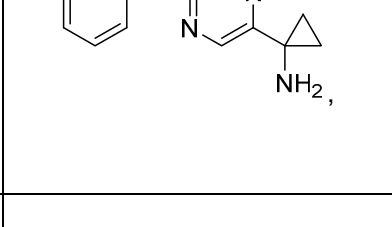
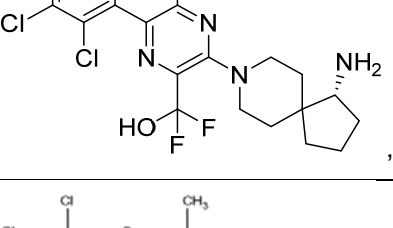
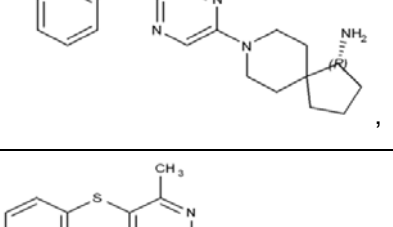
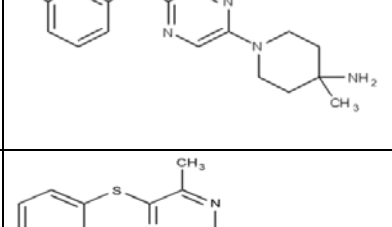
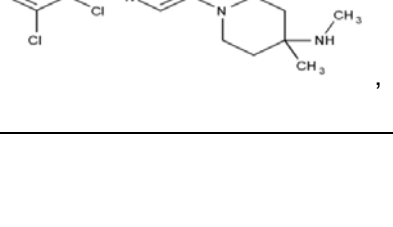
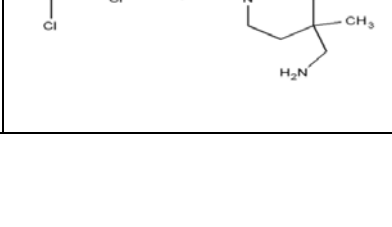
Otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos, y sales, profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la Tabla A1.

Tabla A1

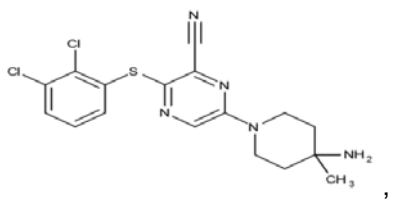
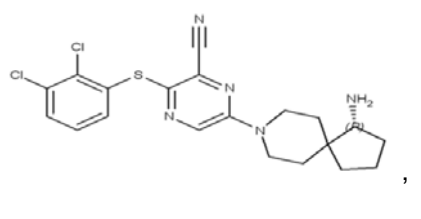
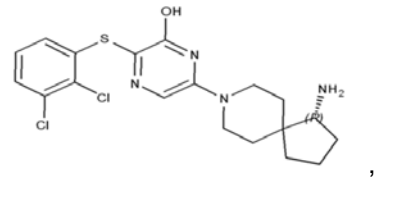
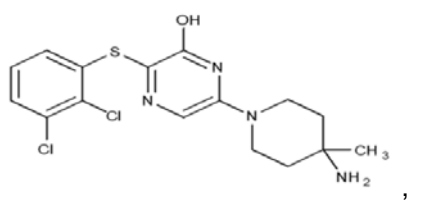
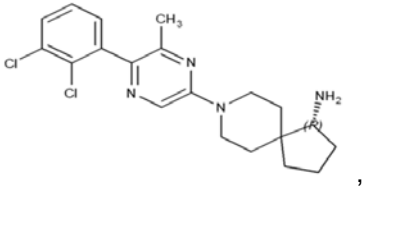
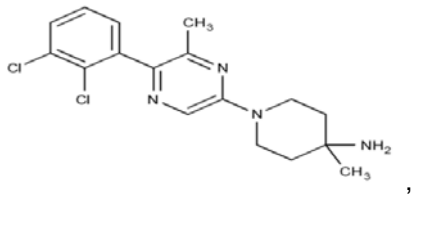
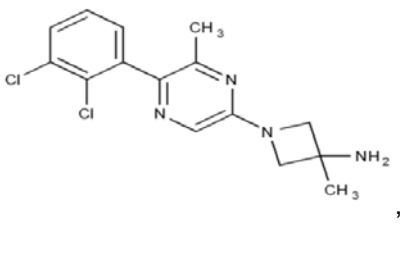
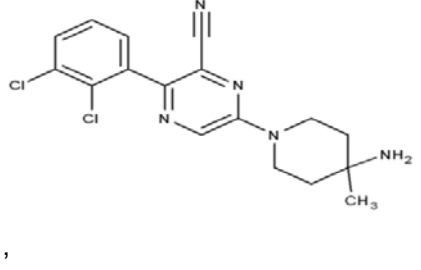
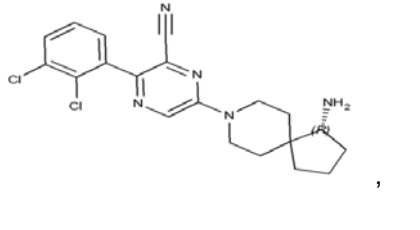
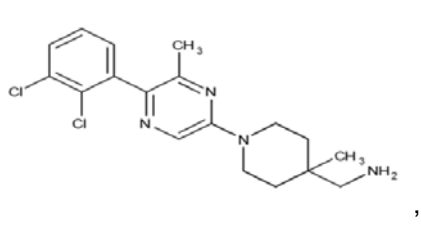
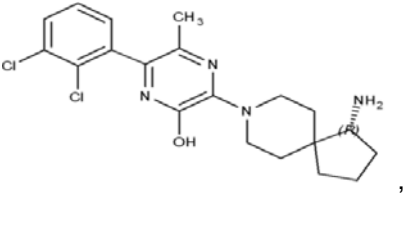
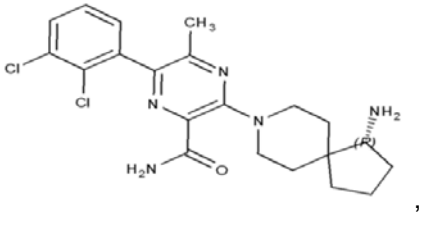
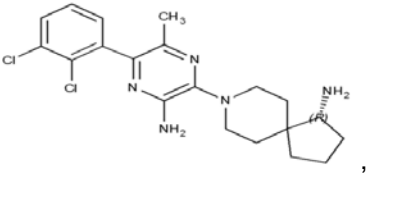
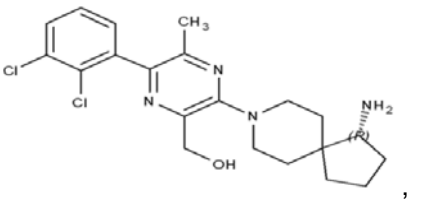
Núm. de Comp.	Estructura	Núm. de Comp.	Estructura
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	

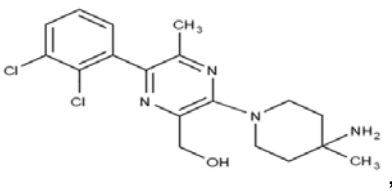
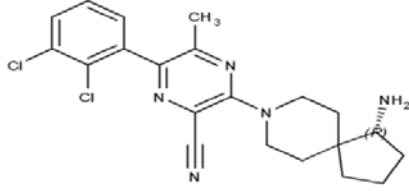
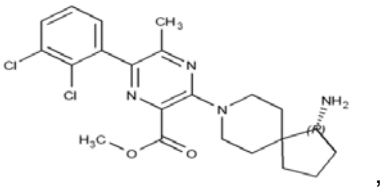
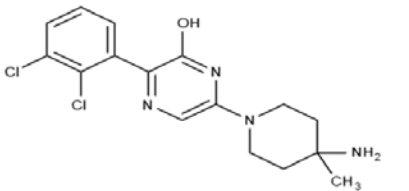
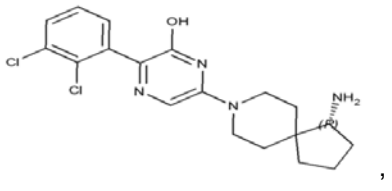
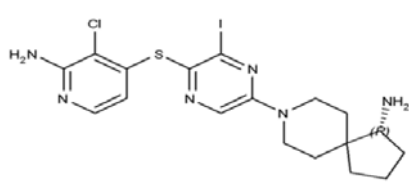
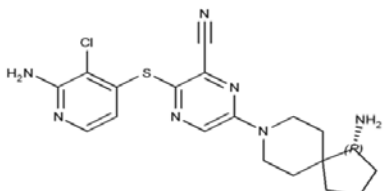
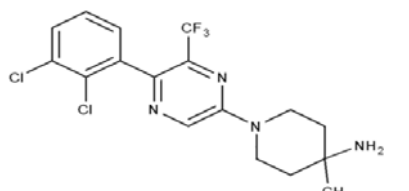
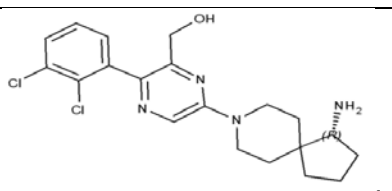
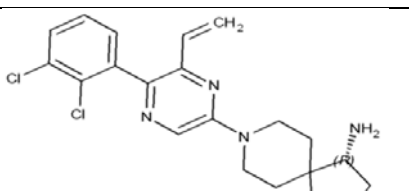
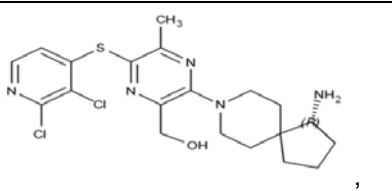
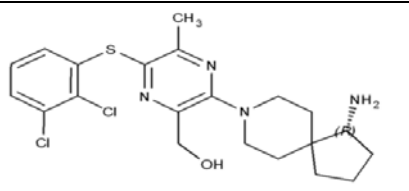
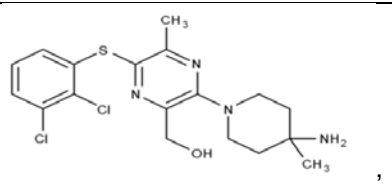
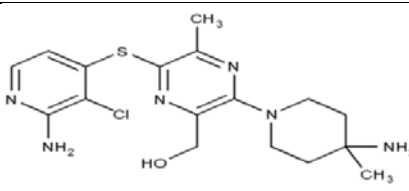
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	

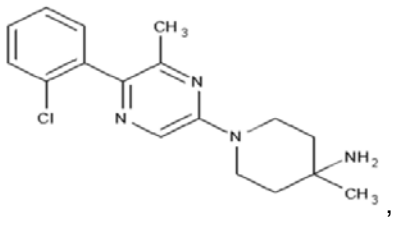
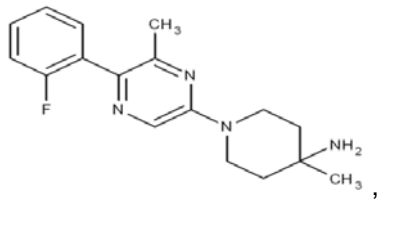
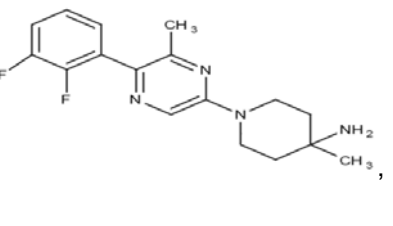
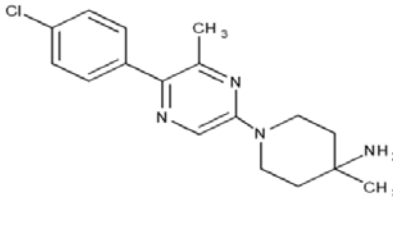
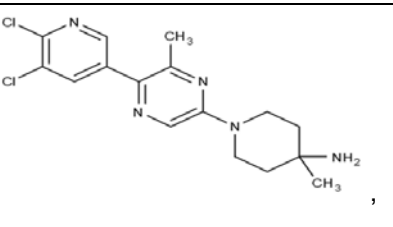
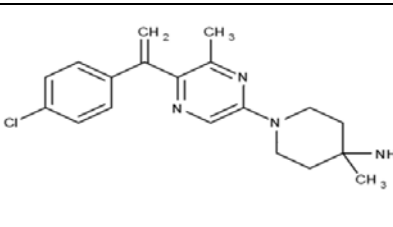
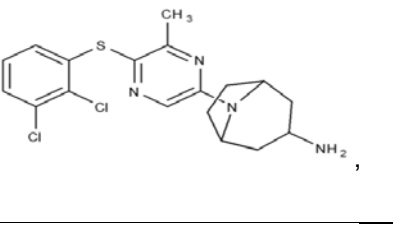
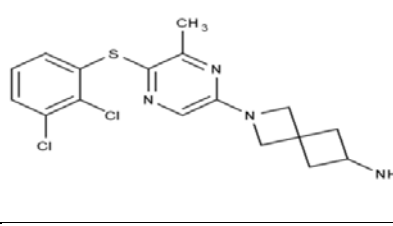
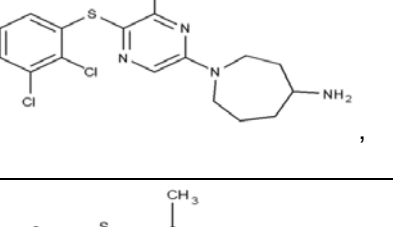
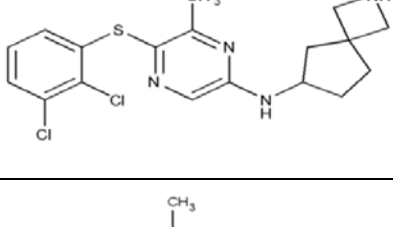
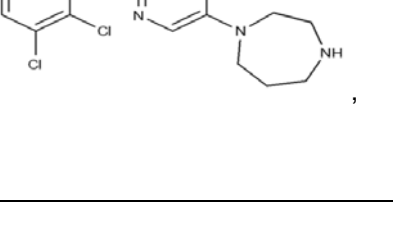
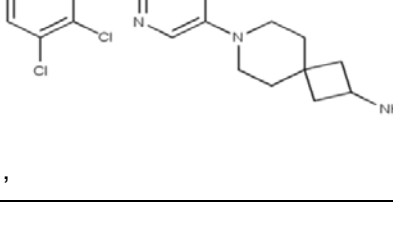
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	

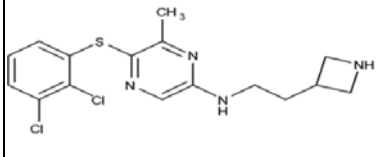
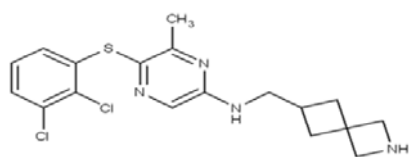
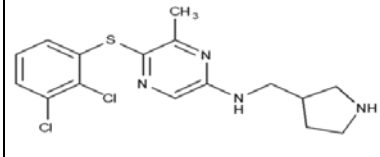
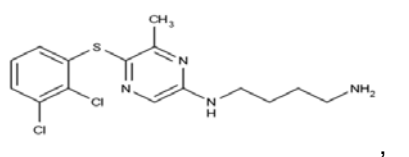
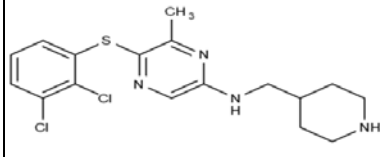
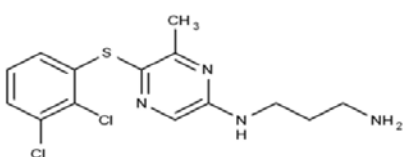
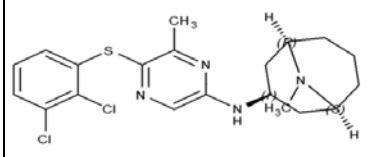
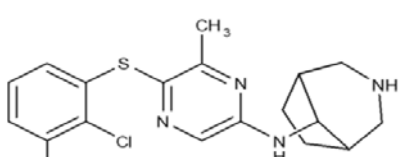
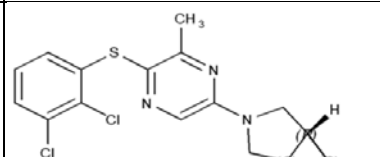
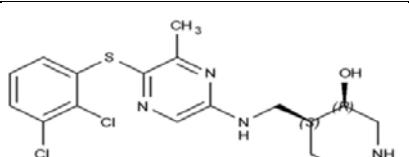
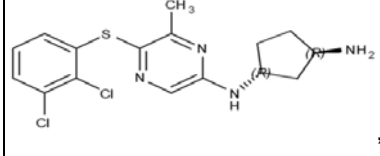
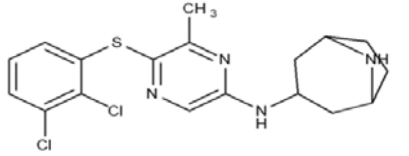
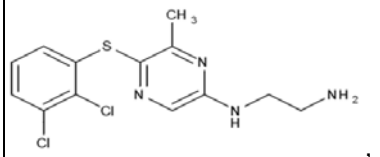
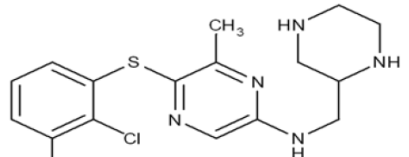
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41			
B-1		B-2	
B-3		B-4	

B-5		B-6	
B-7		B-8	
B-9		B-10	
B-11		B-12	
B-13		B-14	
B-15		B-16	
B-17		B-18	

B-19		B-20	
B-21		B-22	
B-23		B-24	
B-25		B-26	
B-27		B-28	
B-29		B-30	
B-31		B-32	

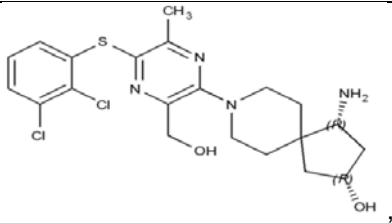
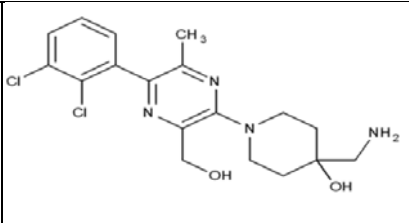
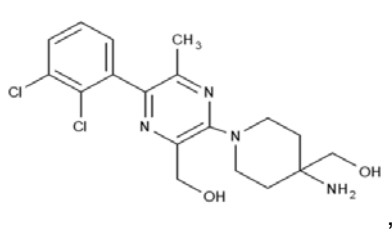
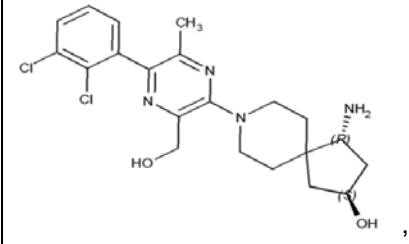
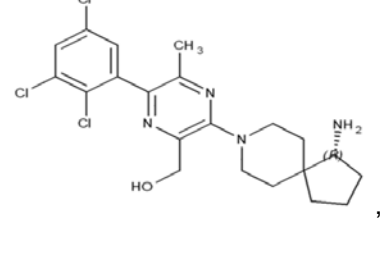
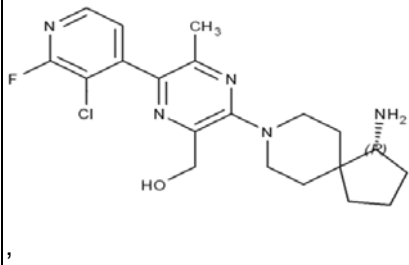
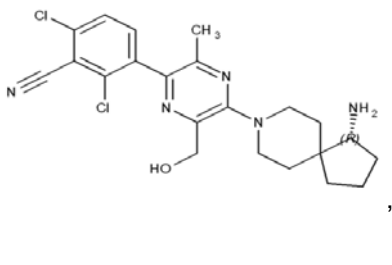
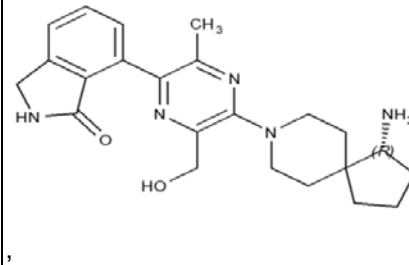
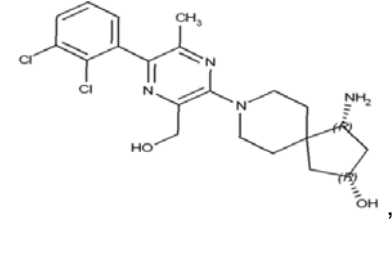
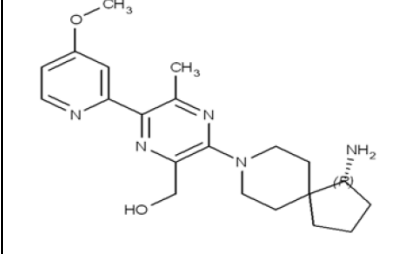
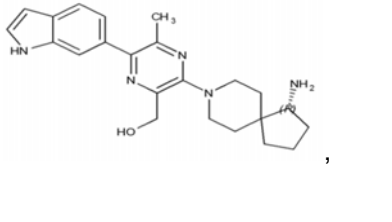
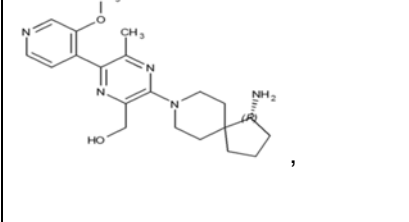
B-33		B-34	
B-35		B-36	
B-37		B-38	
B-39		B-40	
B-41		B-42	
B-43		B-44	
B-45		B-46	

B-47		B-48	
B-49		B-50	
B-51		B-52	
B-53		B-54	
B-55		B-56	
B-57		B-58	

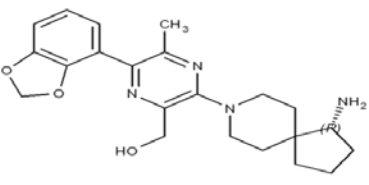
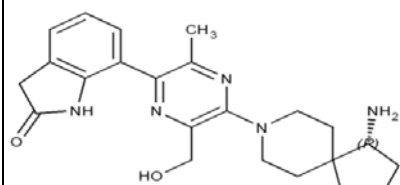
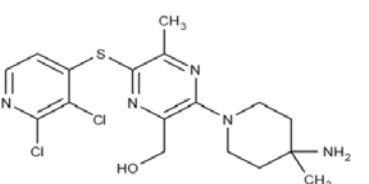
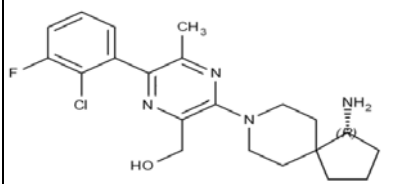
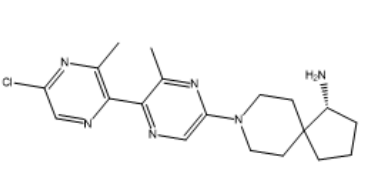
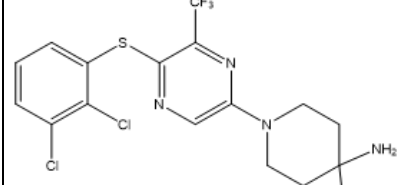
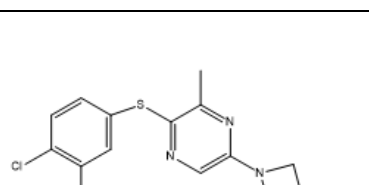
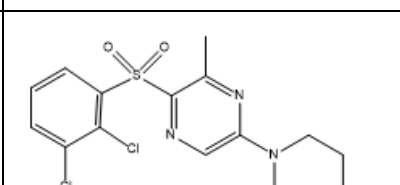
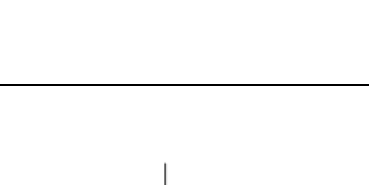
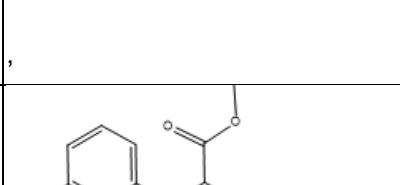
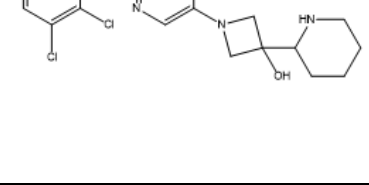
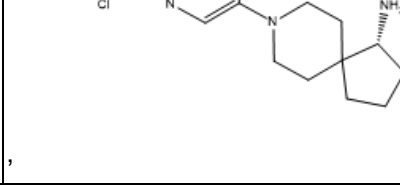
B-59		B-60	
B-61		B-62	
B-63		B-64	
B-65		B-66	
B-67		B-68	
B-69		B-70	
B-71		B-72	

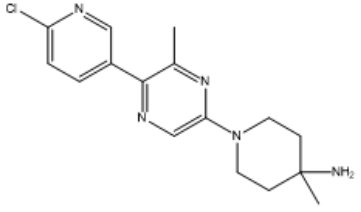
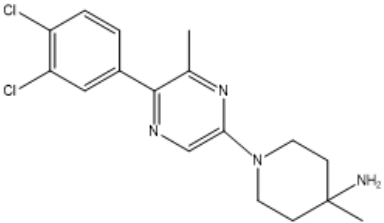
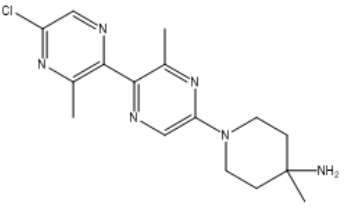
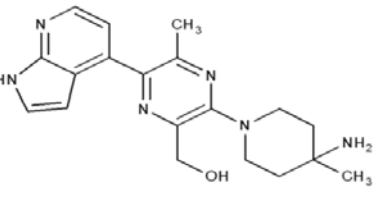
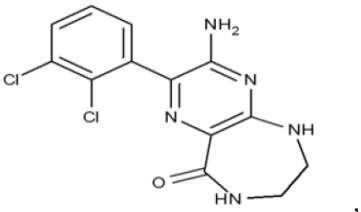
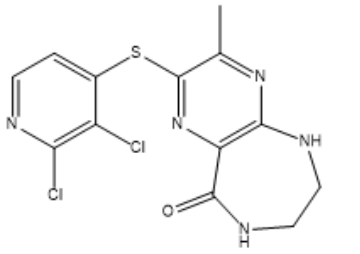
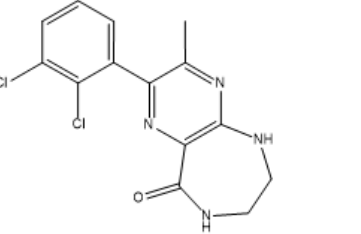
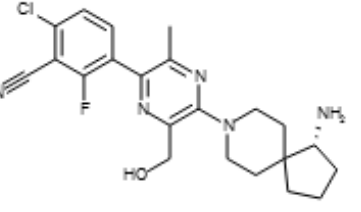
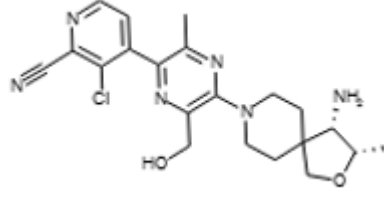
B-73		B-74	
B-75		B-76	
B-77		B-78	
B-79		B-80	
B-81		B-82	
B-83		B-84	

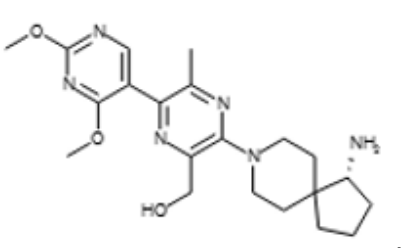
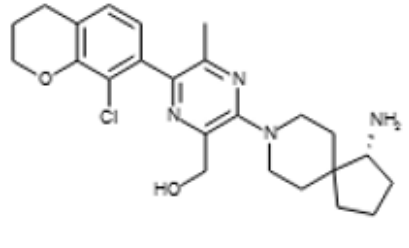
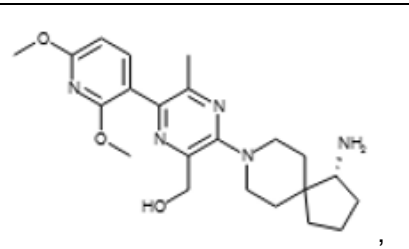
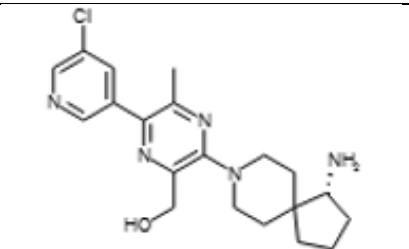
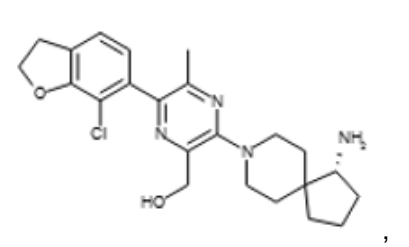
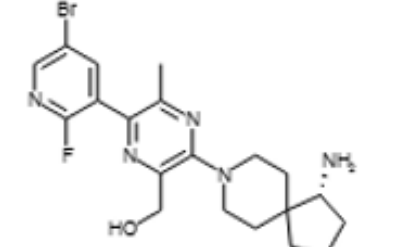
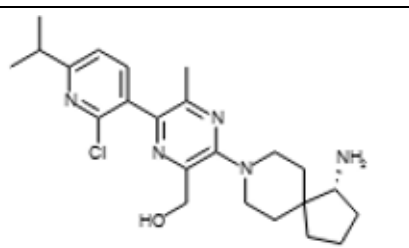
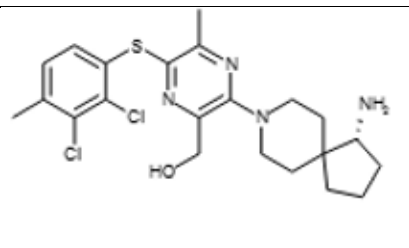
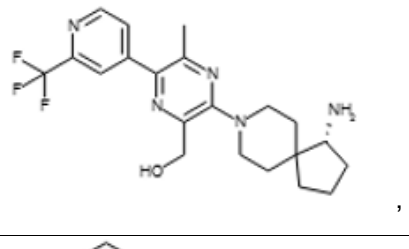
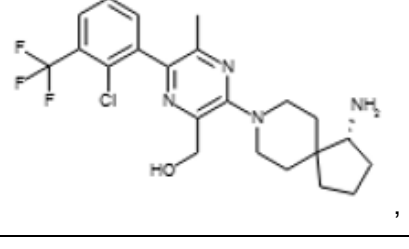
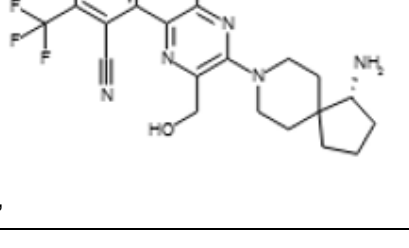
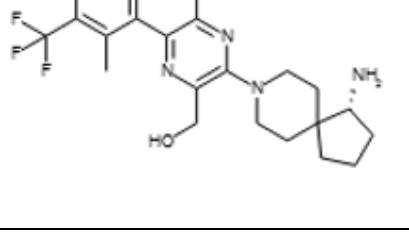
B-85		B-86	
B-87		B-88	
B-89		B-90	
B-91		B-92	
B-93		B-94	
B-95		B-96	

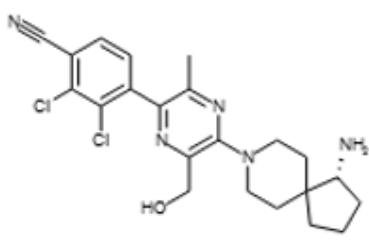
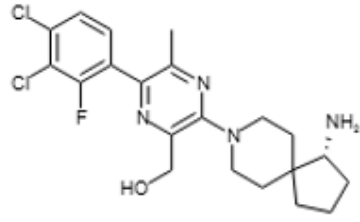
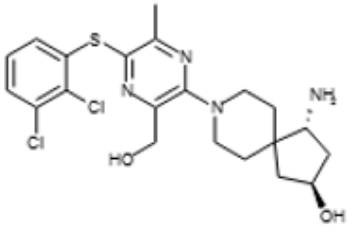
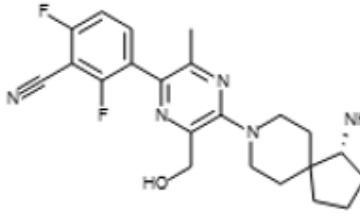
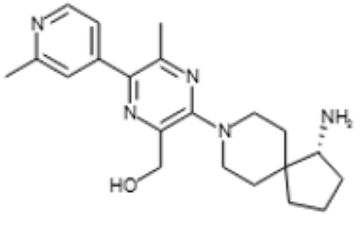
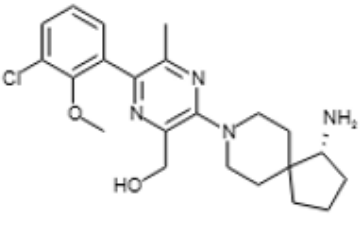
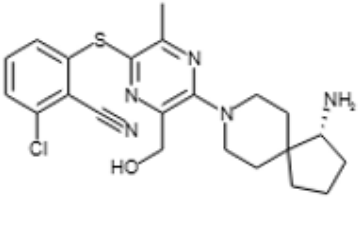
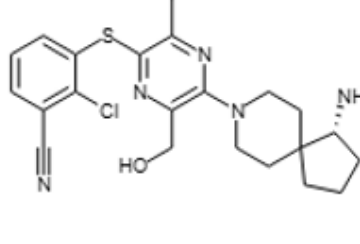
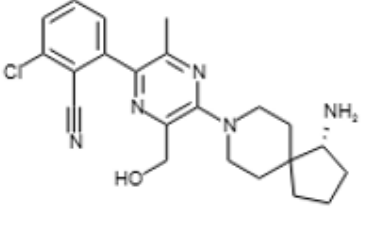
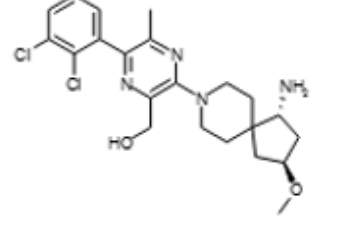
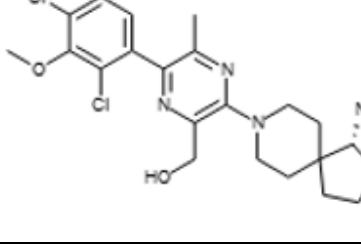
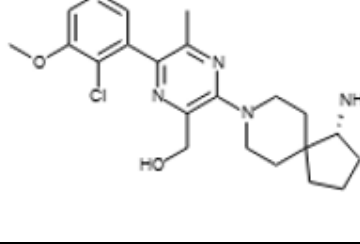
B-97		B-98	
B-99		B-100	
B-101		B-102	
B-103		B-104	
B-105		B-106	
B-107		B-108	

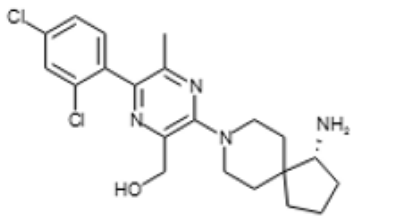
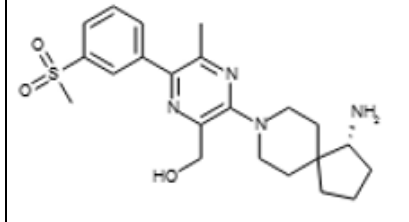
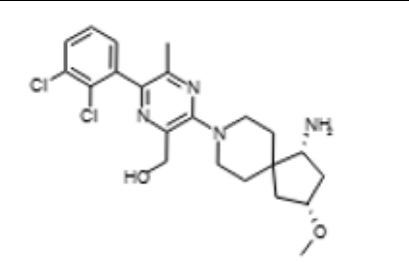
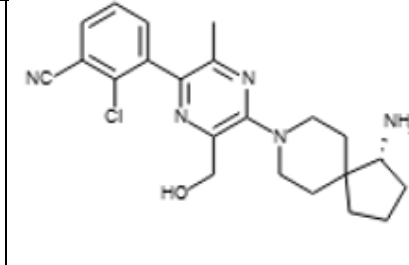
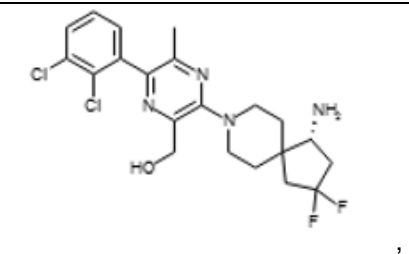
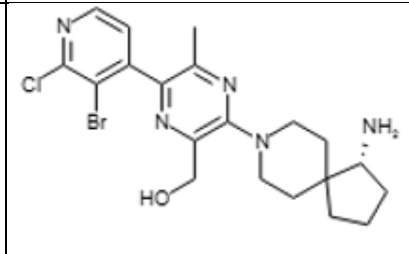
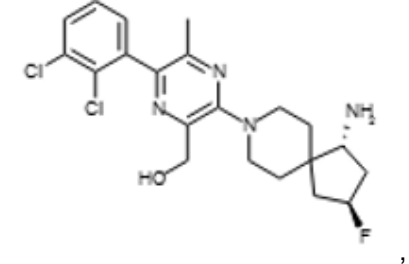
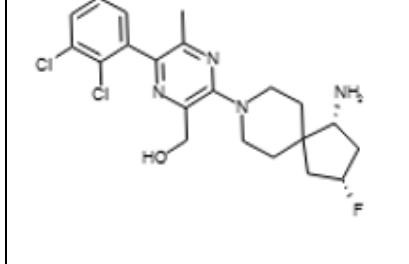
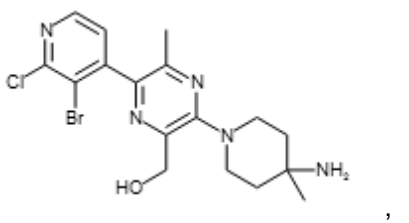
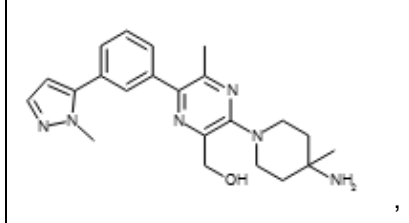
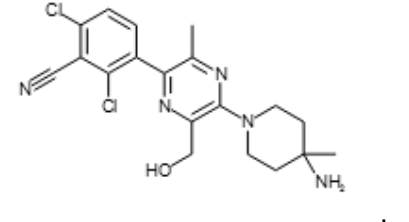
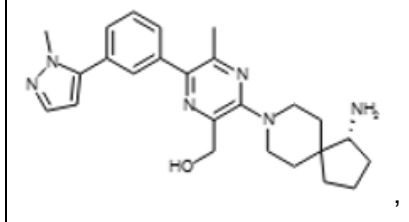
B-109		B-110	
B-111		B-112	
B-113		B-114	
B-115		B-116	
B-117		B-118	
B-119		B-120	
B-121		B-122	

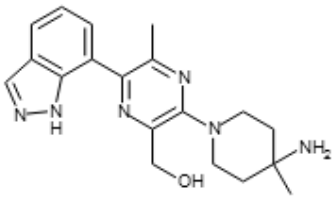
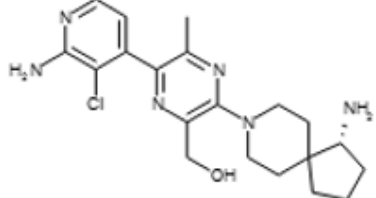
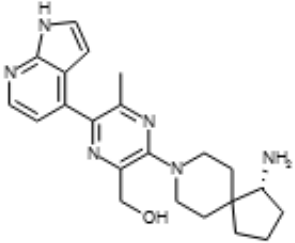
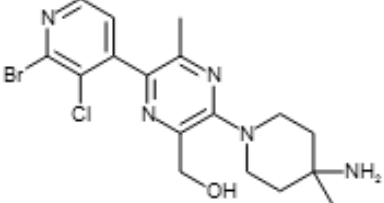
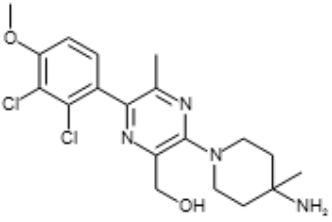
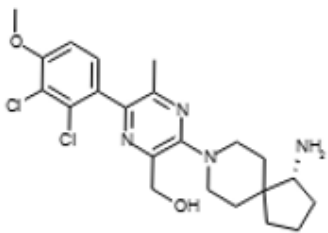
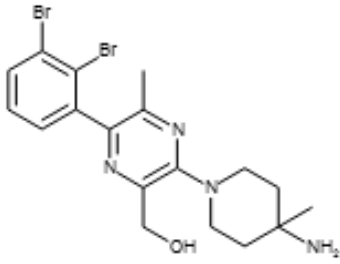
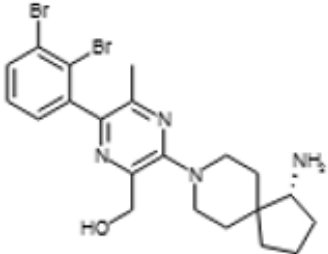
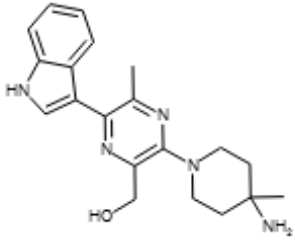
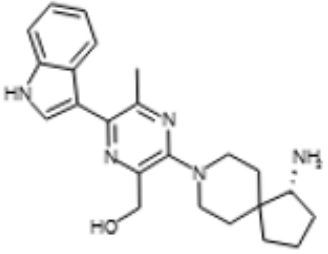
B-123		B-124	
B-125		B-126	
B-127		B-128	
B-129		B-130	
B-131		B-132	
B-133		B-134	

B-135		B-136	
B-137		B-138	
B-139		B-140	
B-141			
B-142		B-143	

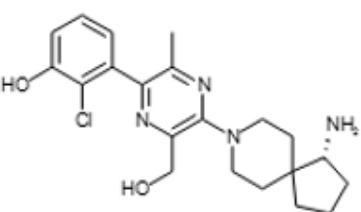
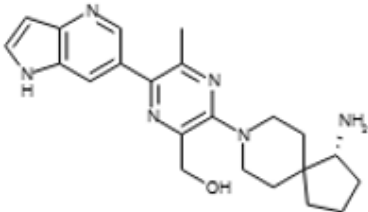
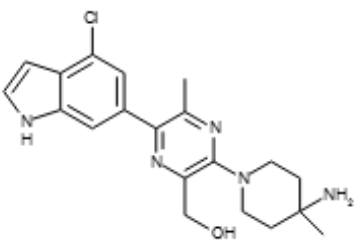
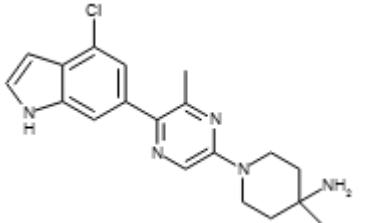
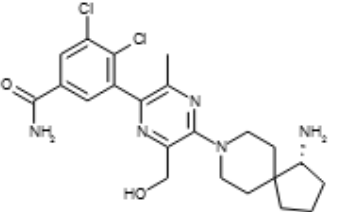
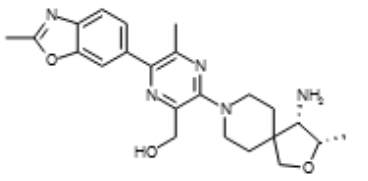
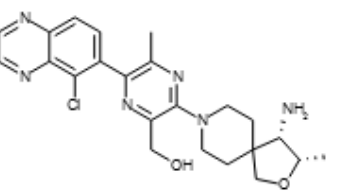
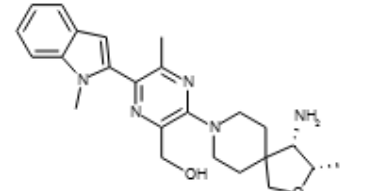
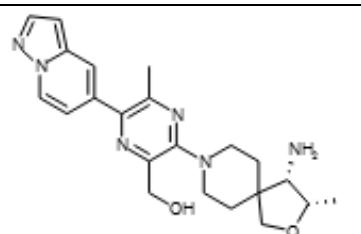
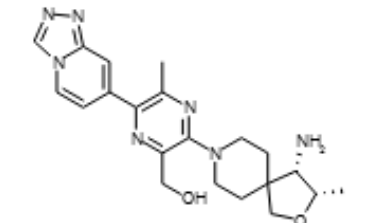
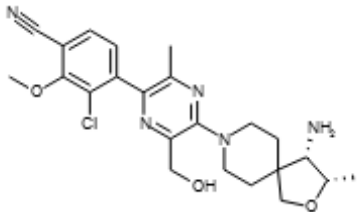
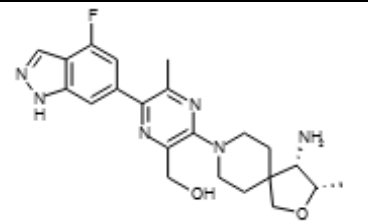
B-144		B-145	
B-146		B-147	
B-148		B-149	
B-150		B-151	
B-152		B-153	
B-154		B-155	

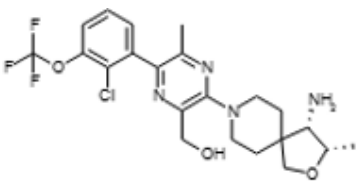
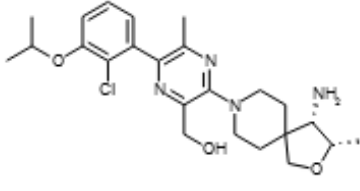
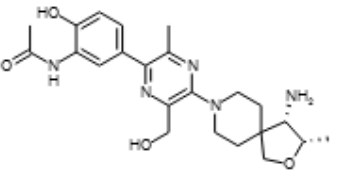
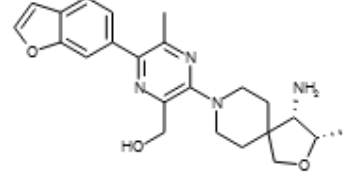
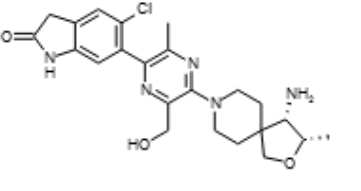
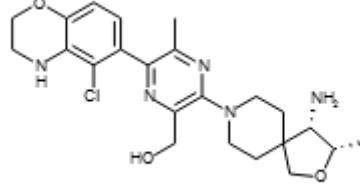
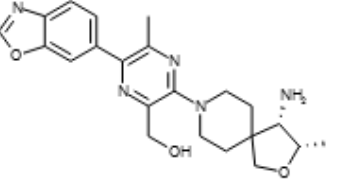
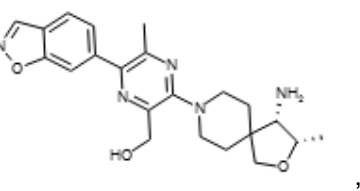
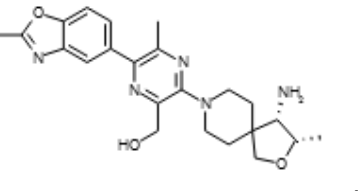
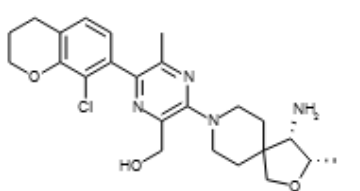
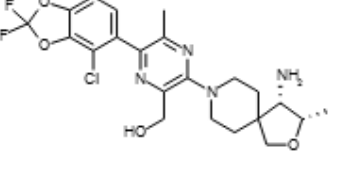
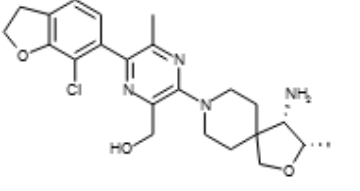
B-156		B-157	
B-158		B-159	
B-160		B-161	
B-162		B-163	
B-164		B-165	
B-166		B-167	

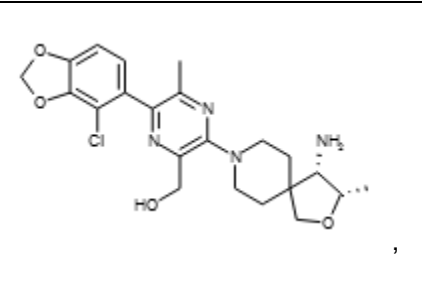
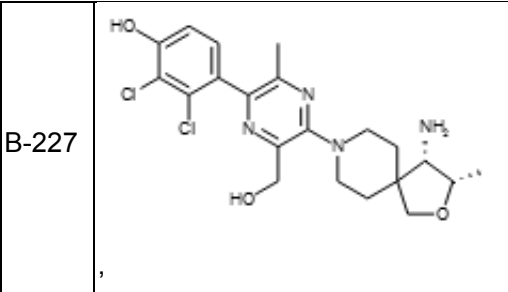
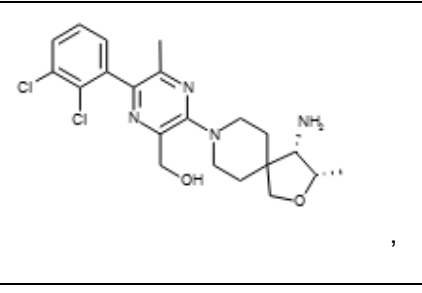
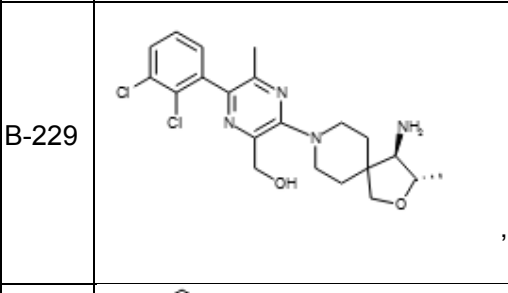
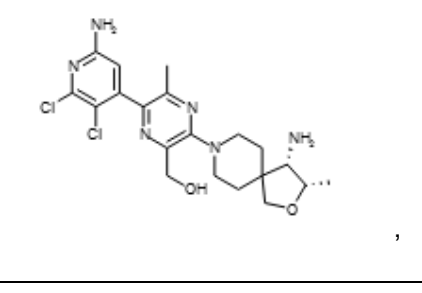
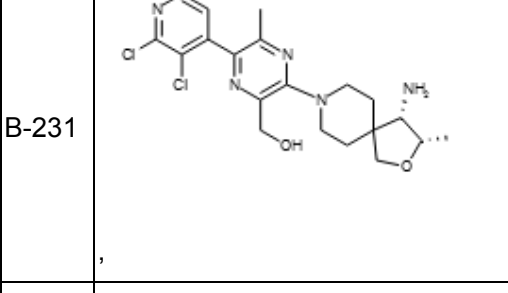
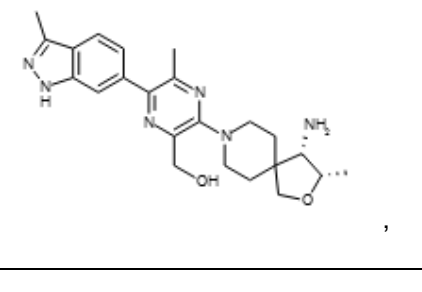
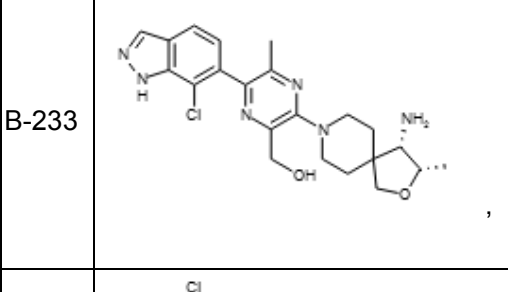
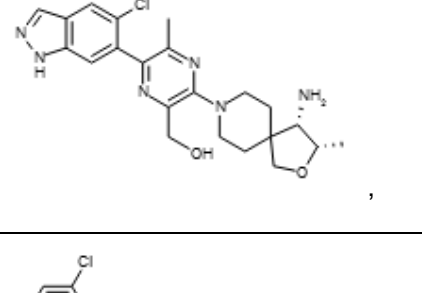
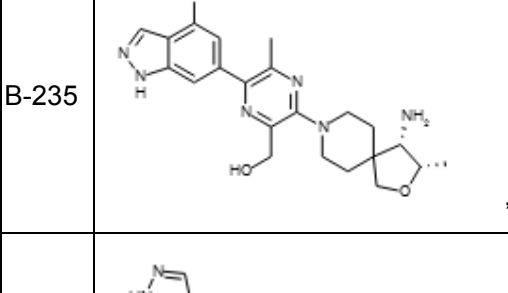
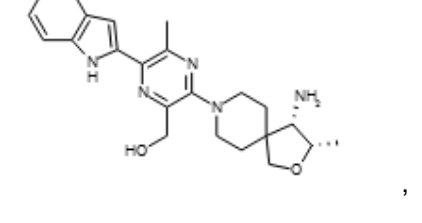
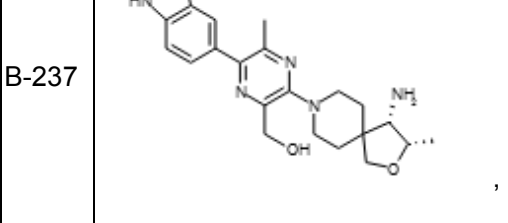
B-168		B-169	
B-170		B-171	
B-172		B-173	
B-174		B-175	
B-176		B-177	
B-178		B-179	

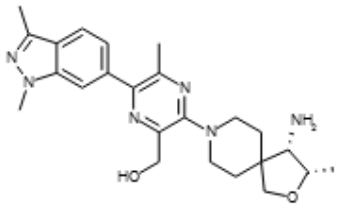
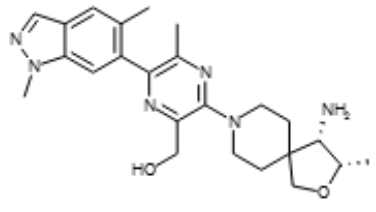
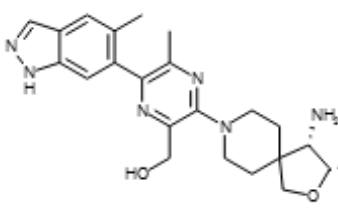
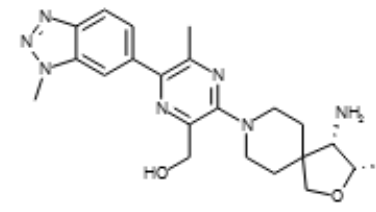
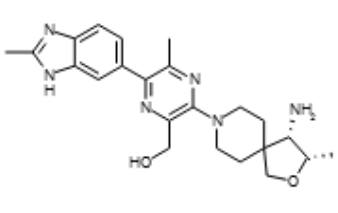
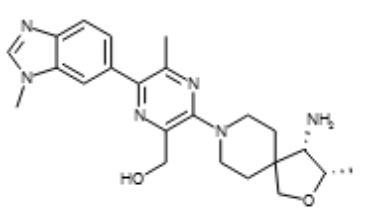
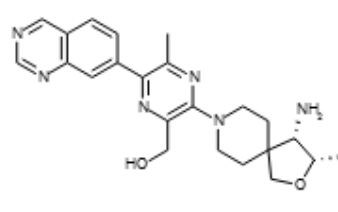
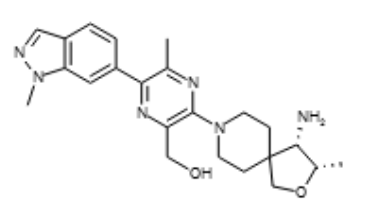
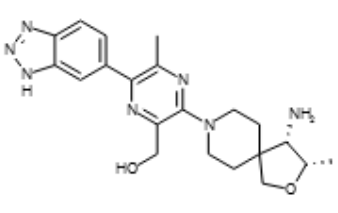
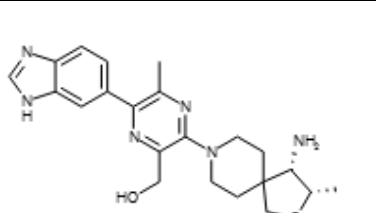
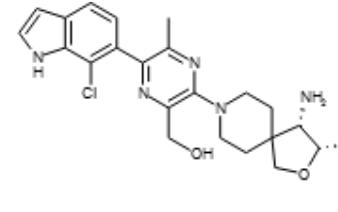
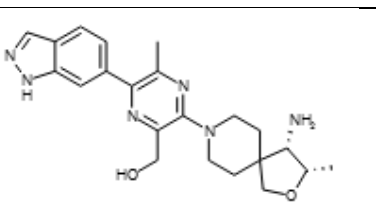
B-180		B-181	
B-182		B-183	
B-184		B-185	
B-186		B-187	
B-188		B-189	

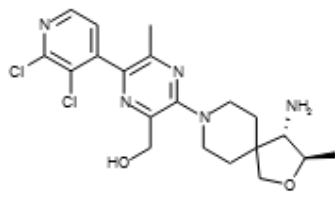
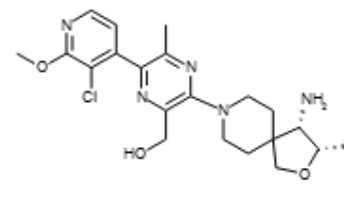
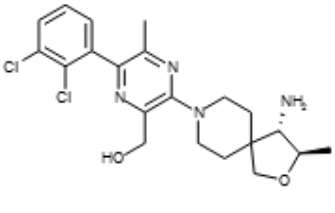
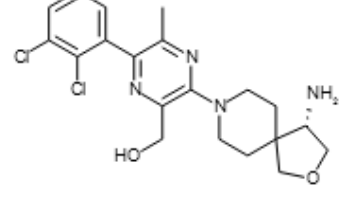
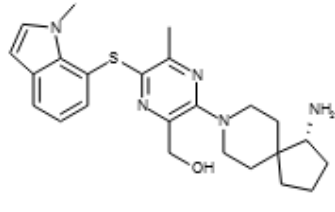
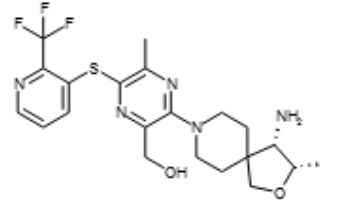
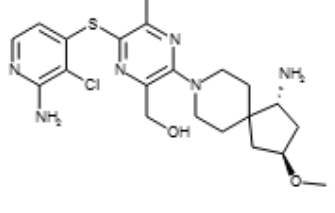
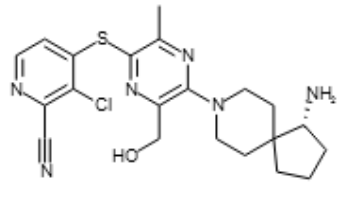
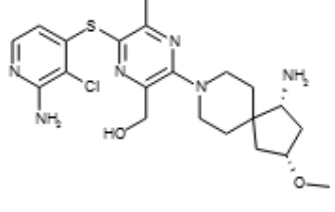
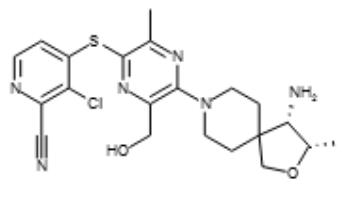
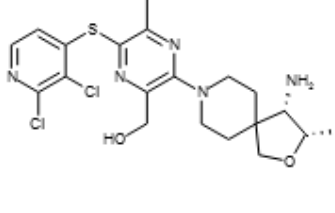
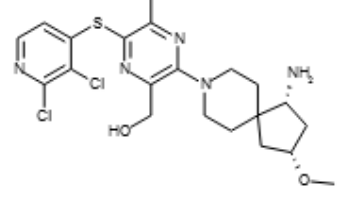
B-190		B-191	
B-192		B-193	
B-194		B-195	
B-196		B-197	
B-198		B-199	
B-200		B-201	

B-202		B-203	
B-204		B-205	
B-206		B-207	
B-208		B-209	
B-210		B-211	
B-212		B-213	

B-214		B-215	
B-216		B-217	
B-218		B-219	
B-220		B-221	
B-222		B-223	
B-224		B-225	

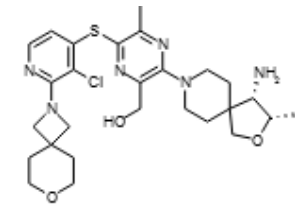
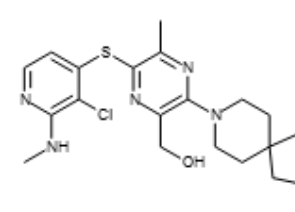
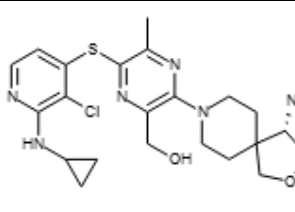
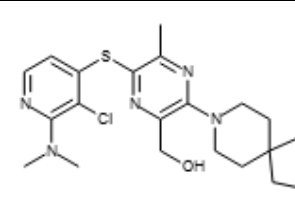
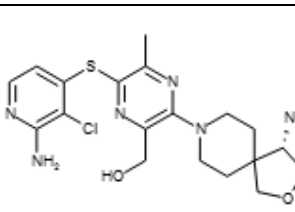
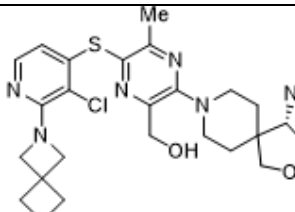
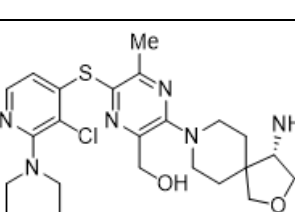
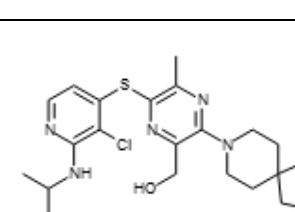
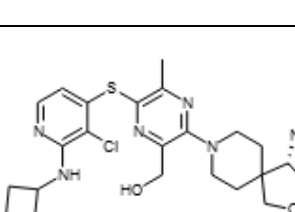
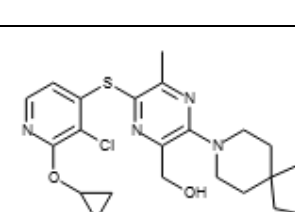
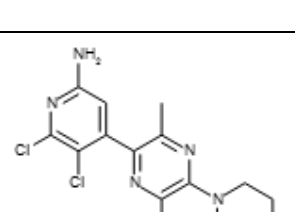
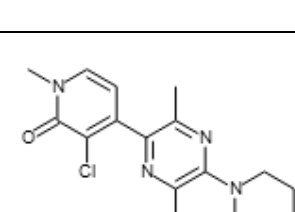
B-226		B-227	
B-228		B-229	
B-230		B-231	
B-232		B-233	
B-234		B-235	
B-236		B-237	

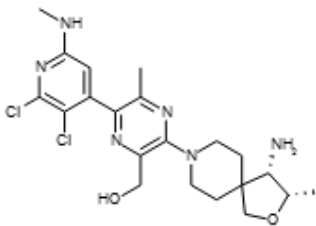
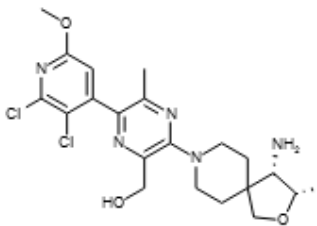
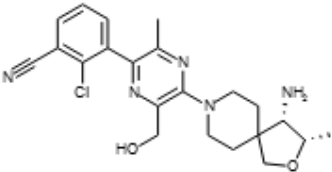
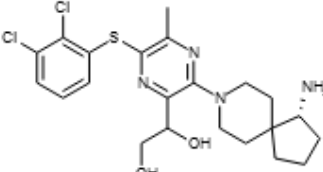
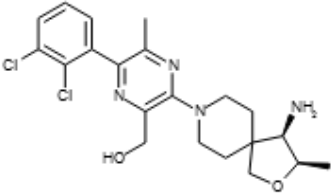
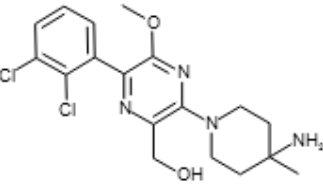
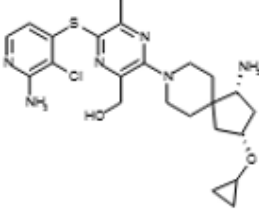
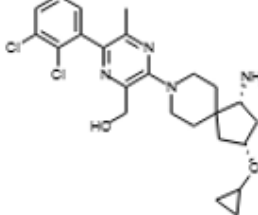
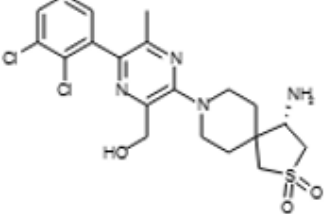
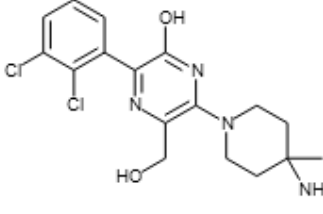
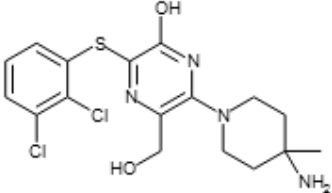
B-238		B-239	
B-240		B-241	
B-242		B-243	
B-244		B-245	
B-246		B-247	
B-248		B-249	

B-250		B-251	
B-252		B-253	
B-254		B-255	
B-256		B-257	
B-258		B-259	
B-260		B-261	

B-262		B-263	
B-264		B-265	
B-266		B-267	
B-268		B-269	
B-270		B-271	
B-272		B-273	

B-274		B-275	
B-276		B-277	
B-278		B-279	
B-280		B-281	
B-282		B-283	
B-284		B-285	

B-286		B-287	
B-288		B-289	
B-290		B-291	
B-292		B-293	
B-294		B-295	
B-296		B-297	

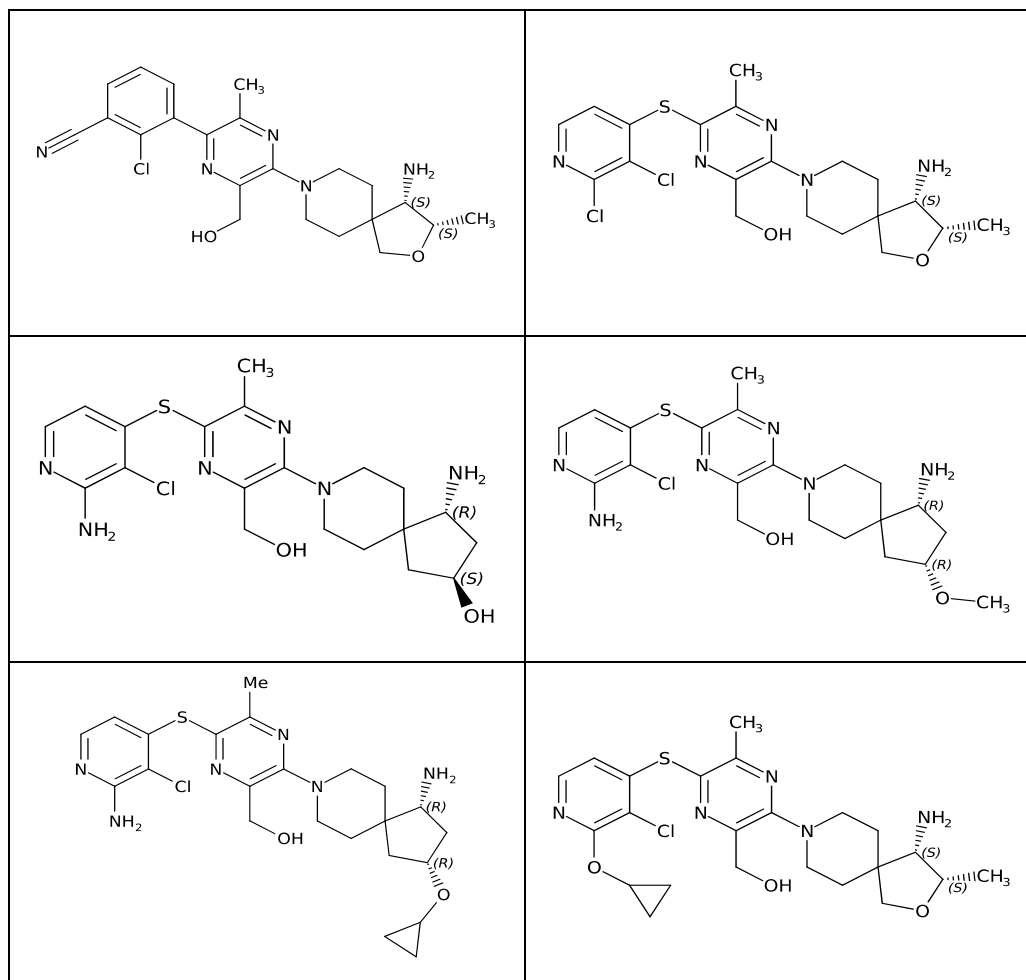
B-298		B-299	
B-300		B-301	
B-302		B-303	
B-304		B-305	
B-306		B-307	
B-308			

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos, y sales,

profármacos, solvatos, hidratos, tautómeros, o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la Tabla A2.

Tabla A2

Estructura	Estructura



El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluidos grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un solo punto (p. ej., bifenilo), o fusionarse (p. ej., naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, p. ej., de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de anclaje. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, -H, halógeno, -O-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -O-alqueno C2-C6, -O-alquino C2-C8, -alqueno C2-C6, -alquino C2-C8, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)alquilo C1-C6, -C(O)alquilo C1-C6, -OC(O)O-alquilo C1-C6, -NH₂, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)₂, -S(O)₂-alquilo C1-C6, -S(O)NHalquilo C1-C6, y -S(O)N(alquilo C1-C6)₂. Los propios sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos.

A menos que se defina específicamente de otra manera, "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico monovalente o multivalente o un radical aromático

policíclico de 5 a 24 átomos de anillo, que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados entre N, S, P y O, siendo C el resto de los átomos del anillo. Heteroarilo como se define en la presente memoria también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona entre N, S, P y O. El radical

5 aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzo[*d*]imidazolilo, tieno[3,2-*b*]tiofeno, triazolilo,

10 triazinilo, imidazo[1,2-*b*]pirazolilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, 1-metil-1*H*-indazolilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo,

15 dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[*de*]isoquinolinilo, pirido[4,3-*b*][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, isoindolilo, isoindolin-1-ona, indolin-2-ona, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, imidazo[5,4-*b*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo,

20 tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2*H*-1 λ^2 -pirrolo[2,1-*b*]pirimidina, dibenzo[*b,d*]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]tiazinilo, 2-metilbenzo[*d*]oxazolilo, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirimidilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzo[*d*]oxazolilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, 1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4] triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, quinoxalinilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, 1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2*H*-pirazolo[1,5-*b*][1,2]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinilo,

30 tiazolo[5,4-*d*]tiazolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-*b*]pirrolilo, 3*H*-indolilo, benzo[*d*][1,3] dioxolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, y derivados de los mismos.

"Alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo C1-C6 contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C1-C6 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo,

35 pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene

un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ciertos grupos alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están anclados a una cadena de alquenilo lineal. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen etilienilo, propenilo, *n*-butenilo e *i*-butenilo. Un grupo alquenilo C2-C6 es un grupo alquenilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ciertos grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están anclados a una cadena de alquinilo lineal. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo y *n*-pentinilo. Un grupo alquinilo C2-C6 es un grupo alquinilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" significa anillos de carbono saturados monocíclicos o policíclicos que contienen de 3 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborrenilo, biciclo[2,2,2]octanilo o biciclo[2,2,2]octenilo. Un cicloalquilo C3-C8 es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar fusionado (p. ej., decalina) o puentado (p. ej., norbornano).

El término "cicloalquenilo" significa anillos de carbono insaturados no aromáticos monocíclicos que contienen de 4 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y norborrenilo. Un cicloalquenilo C4-C8 es un grupo cicloalquenilo que contiene entre 4 y 8 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refieren a anillos monocíclicos o policíclicos de 3 a 24 miembros que contienen carbono y heteroátomos seleccionados entre oxígeno, fósforo, nitrógeno y azufre y en donde no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono del anillo o los heteroátomos. Los anillos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido,

piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, y homotropanilo. Un anillo de heterociclilo o heterocicloalquilo también puede estar fusionado o puenteado, p. ej., puede ser un anillo bicíclico.

En algunas realizaciones, "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo"

5 es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 24 átomos de los cuales al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique lo contrario, estar conectado mediante carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ o un átomo de azufre del anillo se puede

10 oxidar opcionalmente para formar los S-óxidos. "Heterociclilo" puede ser un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 o 6 átomos de los cuales al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique lo contrario, estar conectado mediante carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ se puede sustituir opcionalmente por

15 un $-C(O)-$ o un átomo de azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar uno o varios S-óxidos. Los ejemplos no limitantes y los valores adecuados del término "heterociclilo" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo,

20 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo,

25 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isoquinolonilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" significa un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "carbonilo" se refiere a un grupo funcional que comprende un

30 átomo de carbono unido mediante doble enlace a un átomo de oxígeno. Puede abreviarse en la presente memoria como "oxo", como $C(O)$ o como $C=O$.

"Espirociclo" o "espirocíclico" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los

35 ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos de un espirociclo se pueden

fusionar a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Uno o más de los átomos de carbono en el espirociclo pueden estar sustituidos con un heteroátomo (p. ej., O, N, S o P). Un espirociclo C5-C12 es un espirociclo que contiene entre 5 y 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un espirociclo

5 C5-C12 es un espirociclo que contiene de 5 a 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

Se entiende que los términos "heterociclo espirocíclico", "espiroheterociclilo" o "espiroheterociclo" significan un espirociclo en el que al menos uno de los anillos es un heterociclo (p. ej., al menos uno de los anillos es furanilo, morfolinilo o

10 piperadinilo). Un heterociclo espirocíclico puede contener entre 5 y 12 átomos, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O, S y P. En algunas realizaciones, un heterociclo espirocíclico puede contener de 5 a 12 átomos, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O, S y P.

El término "tautómeros" se refiere a un conjunto de compuestos que tienen el

15 mismo número y tipo de átomos, pero difieren en la conectividad de los enlaces y están en equilibrio entre sí. Un "tautómero" es un solo miembro de este conjunto de compuestos. Típicamente se dibuja un solo tautómero, pero se entiende que esta única estructura está destinada a representar todos los posibles tautómeros que puedan existir. Los ejemplos incluyen tautomería enol-cetona. Cuando se extrae una

20 cetona, se entiende que las formas tanto enol como cetona son parte de la descripción.

El inhibidor de SHP2 se puede administrar solo como monoterapia o combinado con uno o más de otros agentes terapéuticos (p. ej., un inhibidor de la ruta de la MAP quinasa o un agente terapéutico contra el cáncer) como una terapia

25 combinada. El inhibidor de SHP2 se puede administrar como una composición farmacéutica. El inhibidor de SHP2 se puede administrar antes, después y/o simultáneamente con uno o más de otros agentes terapéuticos (p. ej., un inhibidor de la ruta de la MAP quinasa o un agente terapéutico contra el cáncer). Si se administra al mismo tiempo que uno o más agentes terapéuticos, tal administración puede ser

30 simultánea (p. ej., en una sola composición) o puede ser a través de dos o más composiciones separadas, opcionalmente mediante el mismo o diferentes modos de administración (p. ej., local, sistémica, oral, intravenosa, etc.).

La administración de las composiciones y compuestos descritos (p. ej., inhibidores de SHP2 y/u otros agentes terapéuticos) se puede lograr mediante

35 cualquier modo de administración de agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la

administración sistémica o local, tales como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

Dependiendo del modo de administración pretendido, los compuestos descritos o las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación

5 sólida, semisólida o líquida, tal como, p. ej., inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se pueden administrar de forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal,

10 subcutánea o intramuscular, y todas utilizando formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de un inhibidor de SHP2 (solo o, p. ej., combinado con otro agente terapéutico según la presente descripción) y los métodos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones

15 y métodos para su preparación se pueden encontrar, p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995), incorporada en la presente memoria en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un inhibidor de SHP2 solo o combinado con otro agente

20 terapéutico de acuerdo con la descripción y un portador farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, p. ej., agua purificada, aceites de triglicéridos, tal como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los

25 mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; también para comprimidos; c) un

30 aglutinante, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, p. ej., almidones, agar,

35 metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un

emulsionante o agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que potencia la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Las composiciones líquidas, particularmente los inyectables, se pueden preparar, p. ej., mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, un inhibidor de SHP2 (solo o combinado con otro agente terapéutico de acuerdo con la descripción) se disuelve o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, p. ej., agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden utilizar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para solubilizar el inhibidor de SHP2 (solo o combinado con otro agente terapéutico de acuerdo con la descripción).

El inhibidor de SHP2 también se puede formular como un supositorio, solo o combinado con otro agente terapéutico según la descripción, que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; utilizando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como portador.

El inhibidor de SHP2 también se puede administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilaminares, ya sea solo o combinado con otro agente terapéutico según la descripción. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, como se describe, p. ej., en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.262.564, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia.

Los inhibidores de SHP2 también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos descritos. Los inhibidores de SHP2 también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropileno, metacrilamida-fenol, polihidroxietilaspánamidofenol o polietilénóxido-polilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, un inhibidor de SHP2 se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco,

p. ej., ácido poliáctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los compuestos descritos no están unidos covalentemente a un polímero, p. ej., un
5 polímero de ácido policarboxílico, o un poliácrlato.

La administración parental inyectable se utiliza generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes
10 de la inyección.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SHP2 (solo o combinado con otro agente terapéutico según la presente descripción) y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir adicionalmente un excipiente,
15 diluyente o tensioactivo.

Por tanto, la presente descripción proporciona composiciones (p. ej., composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más inhibidores de SHP2 para su uso en un método descrito en la presente memoria, p. ej., una monoterapia de SHP2. Tales composiciones pueden comprender un inhibidor de SHP2 y, p. ej., uno
20 o más portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos.

La presente descripción proporciona composiciones (p. ej., composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más inhibidores de SHP2 y uno o más agentes terapéuticos adicionales para utilizar en un método descrito en la presente memoria, p. ej., una terapia combinada de SHP2. Tales composiciones pueden comprender un
25 inhibidor de SHP2, un agente terapéutico adicional (p. ej., un TKI, un inhibidor de la ruta de MAPK, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de ALK, un inhibidor de MEK) y, p. ej., uno o más portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos.

La presente descripción proporciona composiciones (p. ej., composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más inhibidores de SHP2 y uno o más
30 inhibidores de MEK para su uso en un método descrito en la presente memoria, p. ej., una terapia combinada de SHP2. Tales composiciones pueden comprender un inhibidor de SHP2, un inhibidor de MEK y, p. ej., uno o más portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos. Tales composiciones pueden consistir esencialmente en un inhibidor de SHP2, un inhibidor de MEK y, p. ej., uno o más portadores,
35 excipientes, diluyentes y/o tensioactivos. Tales composiciones pueden consistir en un inhibidor de SHP2, un inhibidor de MEK y, p. ej., uno o más portadores,

excipientes, diluyentes y/o tensioactivos. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de una composición de la presente descripción puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en (a) un inhibidor de SHP2; (b) un inhibidor de MEK seleccionado entre uno o más de Trametinib (GSK1 120212); Selumetinib (AZD6244); Cobimetinib
 5 (GDC-0973/XL581), Binimetinib, Vemurafenib, Pimasertib, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; Refametinib (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); y GSK 1120212; y (c) uno o más portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos. Otro ejemplo no limitante de una composición de la presente descripción puede comprender, consistir
 10 esencialmente en o consistir en (a) un inhibidor de MEK; (b) un inhibidor de SHP2 seleccionado entre (i) RMC-3943; (ii) RMC-4550; (hi) SHP099; (iv) un compuesto inhibidor de SHP2 de una cualquiera de Fórmula 1, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula I-V1, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y,
 15 de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (v) TN0155, (vi) un inhibidor de SHP2 descrito en la solicitud PCT internacional PCT/US2017/041577 (WO2018013597), incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad; (vii) Compuesto C; (ix) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (x) un compuesto de la Tabla A2, descrito en la
 20 presente memoria; y (xi) una combinación de los mismos; y (c) uno o más portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos.

Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0,1%
 25 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% o de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% del RMC-4550 descrito en peso o volumen.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y
 30 condición médica del paciente; la gravedad de la afección que se vaya a tratar; la ruta de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto concreto descrito empleado. Un médico o veterinario con conocimiento práctico normal de la técnica pueden determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

35 Las cantidades de dosificación eficaces de un inhibidor de SE1P2, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilan entre aproximadamente 0,5 mg y

aproximadamente 5000 mg según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto descrito o, en un intervalo de una cantidad a otra en la lista de dosis. En una
 5 realizaci3n, las composiciones est3n en forma de comprimido que se puede ranurar.

La presente invenci3n tambi3n proporciona kits para tratar una enfermedad o trastorno con un inhibidor de SHP2, uno o m3s portadores, excipientes, diluyentes y/o tensioactivos, y un medio para determinar si es probable que una muestra de un sujeto (p. ej., una muestra de tumor) sea sensible al tratamiento con SHP2. En
 10 algunas realizaciones, el medio de determinaci3n comprende un medio para determinar si la muestra comprende alguna mutaci3n de SHP2 resistente al inhibidor alost3rico. En algunas realizaciones, el medio de determinaci3n comprende un medio para determinar si la muestra comprende alguna mutaci3n de SHP2 sensible al inhibidor alost3rico. En algunas realizaciones, el medio de determinaci3n comprende
 15 un medio para determinar si la muestra comprende cualquiera de las siguientes mutaciones en SHP2: F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P, E76K, P491S o S502P. Tales medios incluyen, entre otros, la secuenciaci3n directa y la utilizaci3n de un ensayo de diagn3stico de alta sensibilidad (con la marca CE-IVD), p. ej., como describen *Domagala, et al.*, en *Pol J Pathol* 3:145-164 (2012). ,
 20 incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad, incluyendo TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; y TheraScreen Pyro.

Todas las patentes de Estados Unidos, publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos, solicitudes de patente de Estados Unidos, solicitud de patente
 25 PCT, publicaciones de solicitud de patente PCT, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no relacionadas con patente mencionadas en esta memoria descriptiva o enumeradas en cualquier Hoja de Datos de Solicitud se incorporan a la presente memoria referencia en su totalidad. De lo anterior se apreciar3 que, aunque se han descrito aqu3 realizaciones espec3ficas de la invenci3n
 30 con fines ilustrativos, se pueden realizar diversas modificaciones sin desviarse del esp3ritu y alcance de la invenci3n.

Realizaciones Ilustrativas

Algunas realizaciones de esta descripci3n son la Realizaci3n Ilustrativa I, como sigue:

35 Realizaci3n Ilustrativa 1-1. Un m3todo para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociados con c3lulas que contienen una SHP2 mutante, que

comprende administrar al sujeto un inhibidor alostérico de SHP2, en donde la SHP2 mutante comprende una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-1a. Un inhibidor alostérico de SHP2 para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociados con células que contienen una SHP2 mutante, en donde la SHP2 mutante comprende una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-1b. El uso de un inhibidor alostérico de SHP2 para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociados con células que contienen una SHP2 mutante, en donde la SHP2 mutante comprende una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-2a. El método de la Realización Ilustrativa 1-1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa I-2b. El método de la Realización Ilustrativa 1-1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R y S189A.

Realización Ilustrativa 1-3. El método de la Realización Ilustrativa 1-1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G.

Realización Ilustrativa 1-4. El método de la Realización Ilustrativa 1-1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

Realización Ilustrativa 1-5. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde las células son negativas para una mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2.

Realización Ilustrativa I-6a. El método de la Realización Ilustrativa 1-5, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa 1-6b. El método de la Realización Ilustrativa 1-5, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S.

Realización Ilustrativa 1-7. El método de la Realización Ilustrativa 1-5, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

Realización Ilustrativa 1-8. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde se determina que las células tienen la mutación sensible al inhibidor alostérico antes de administrar el inhibidor de SHP2.

Realización Ilustrativa 1-9. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde se determina que las células no tienen la mutación resistente al inhibidor alostérico antes de administrar el inhibidor de SHP2.

- Realización Ilustrativa 1-10. El método de una cualquiera de las
- 5 Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula IX, de Fórmula 1-Y, de Fórmula IZ, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula
- 10 VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155; (vii) un inhibidor de SHP2 descrito en la solicitud PCT internacional PCT/US2017/041577 (WO2018013597), incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad; (viii) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (ix) un compuesto de la
- 15 Tabla A2, descrito en la presente memoria; y (x) una combinación de los mismos.

- Realización Ilustrativa 1-11. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre tumores del sistema hematopoyético y linfoide; síndrome mieloproliferativo; síndrome mielodisplásico; leucemia; leucemia mieloide aguda;
- 20 leucemia mielomonocítica juvenil; cáncer de esófago; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico; neuroblastoma; cáncer de vejiga; cáncer de prostata; glioblastoma; carcinoma urotelial; carcinoma uterino; cistadenocarcinoma seroso adenoideo y ovárico; paraganglioma; feocromocitoma; cáncer de páncreas; carcinoma de la corteza suprarrenal; adenocarcinoma de
- 25 estómago; sarcoma; rhabdomyosarcoma; linfoma; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de piel; cáncer de peritoneo; cáncer de intestino (p. ej., cáncer de intestino delgado y/o grueso); cáncer de tiroides; cáncer endometrial; cáncer del tracto biliar; cáncer de tejidos blandos; cáncer de ovario; cáncer del sistema nervioso central (p. ej., linfoma primario del SNC); cáncer de estómago; cáncer de pituitaria; cáncer del tracto genital;
- 30 cáncer del tracto urinario; cáncer de glándulas salivales; cáncer de cuello uterino; cáncer de hígado; cáncer de ojo; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de ganglios autónomos; cáncer del tracto aerodigestivo superior; cáncer de hueso; cáncer testicular; cáncer de pleura; cáncer de riñón; cáncer de pene; cáncer de paratiroides; cáncer de meninges; cáncer de vulva; y melanoma.

- 35 Realización Ilustrativa 1-12. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde la enfermedad o trastorno es un

trastorno del desarrollo heredado seleccionado del grupo que consiste en Síndrome de Noonan y Síndrome LEOPARD.

Realización Ilustrativa 1-13. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas anteriores, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se
5 administra en una cantidad eficaz.

Realización Ilustrativa 1-14. Un método para la identificación de un sujeto con mutaciones de SHP2 susceptibles a un inhibidor de SHP2, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al inhibidor de SHP2 si las mutaciones
10 de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-14a. Un método in vitro para la identificación de un sujeto con mutaciones de SHP2 susceptible a un inhibidor de SHP2, que comprende la genotipificación, mediante un ensayo in vitro, de una muestra biológica del sujeto para mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al
15 inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-14b. Un inhibidor alostérico de SHP2 para su uso en un método de tratamiento de un sujeto identificado mediante genotipificación con una enfermedad o trastorno con una mutación de SHP2 que es susceptible a un inhibidor
20 de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-14c. El uso de un inhibidor alostérico de SHP2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto identificado mediante genotipificación con una enfermedad o trastorno con una mutación de
25 SHP2 que es susceptible a un inhibidor de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-15a. El método de la Realización Ilustrativa 1-14, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que
30 consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa 1-15b. El método de la Realización Ilustrativa 1-14, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que
consiste en F285S, L262R y S189A.

Realización Ilustrativa 1-16. El método del Realización Ilustrativa 1-14, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G.

Realización Ilustrativa 1-17. El método de la Realización Ilustrativa 1-14, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

Realización Ilustrativa 1-18. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas 1-14 a 1-15, en donde el método comprende adicionalmente identificar que el sujeto no expresa una mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2.

Realización Ilustrativa 1-19, el método de la Realización Ilustrativa 1-18, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona del grupo que consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa 1-20, el método de la Realización Ilustrativa 1-18, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S

Realización Ilustrativa 1-21, el método de la Realización Ilustrativa 1-18, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

Realización Ilustrativa 1-22. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas 1-14 a 1-21, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHPQ99; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155, y (vii) una combinación de los mismos.

Realización Ilustrativa 1-23. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas 1-14 a 1-22, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 está en una cantidad eficaz.

Realización Ilustrativa 1-24. Un método para la identificación de un sujeto como resistente a un inhibidor de SFIP2 alostérico, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como resistente al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación resistente al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-24a. Un método in vitro para la identificación de un sujeto como resistente a un inhibidor alostérico de SHP2, que comprende la genotipificación, mediante un ensayo in vitro, de una muestra biológica del sujeto para mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como resistente al

inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación resistente al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-25a. El método de la Realización Ilustrativa 1-24, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que
5 consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa I-25b. El método de la Realización Ilustrativa 1-24, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S

Realización Ilustrativa 1-26. El método de la Realización Ilustrativa 1-24, en
10 donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

Realización Ilustrativa 1-27. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas 1-24 a 1-26, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de
15 Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z , de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155, y (vii) una combinación de los mismos.

Realización Ilustrativa 1-28. El método de una cualquiera de las Realizaciones Ilustrativas 1-24 a 1-27, en donde el inhibidor alostérico de SKP2 está en una cantidad eficaz.

Realización Ilustrativa 1-29. Una prueba de diagnóstico para la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico
25 específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa I-29a. Una prueba de diagnóstico in vitro para la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico.

Realización Ilustrativa 1-30. La prueba de diagnóstico de la Realización Ilustrativa 1-29, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

Realización Ilustrativa 1-31. La prueba de diagnóstico de la Realización Ilustrativa 1-29, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona
35 del grupo que consiste en F285S, L262R y S189A.

Realización Ilustrativa 1-32. La prueba de diagnóstico de la Realización Ilustrativa 1-29, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G.

Realización Ilustrativa 1-33. La prueba de diagnóstico de la Realización Ilustrativa 1-29, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

Realización Ilustrativa 1-34. Una prueba de diagnóstico para la insensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2; en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona opcionalmente entre E76K, P491S, S502P.

Ejemplos

La descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no se deben considerar que limitan esta descripción en alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente memoria. Se debe entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que por lo tanto no se pretende que limiten el alcance de la descripción. Se debe entender adicionalmente que se puede recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente descripción y/o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1.

Las Mutaciones Activadoras Tienen un Efecto Diferencial sobre la Potencia Bioquímica de los Inhibidores Alostéricos

SHP2 (PTPN11) es una proteína tirosina fosfatasa no receptora y una proteína de andamiaje que funciona aguas abajo de múltiples RTK, integrando señales del factor de crecimiento para promover la activación de RAS/MAPK. SHP2 se compone de tres dominios estructurales distintos: dos dominios SH2 en el extremo N-terminal seguidos de un dominio catalítico de PTP. SHP2 adopta una conformación autoinhibida en ausencia de señalización RTK. Las mutaciones que desestabilizan la conformación autoinhibida son comunes en RASopatías hereditarias y ciertos cánceres. Los inhibidores alostéricos que estabilizan la conformación autoinhibida en SHP2 de tipo salvaje inhiben la señalización de RAS/MAPK, y el crecimiento tumoral, en modelos de xenoinjerto inducidos por mutaciones oncogénicas en la ruta RAS/MAPK. Este estudio planteó cuál era el efecto de los inhibidores alostéricos sobre SHP2 mutante activada.

La unión a motivos de difosfotirosina en proteínas de señalización

desestabiliza el estado inhibido y activa la enzima. La SHP2 puede activarse in vitro mediante péptidos sintéticos que contienen motivos de difosfotirosina. Las mutaciones en la interfase SH2-dominio catalítico pueden desacoplar la activación del péptido de fosfotirosina o la unión a la proteína. Las moléculas que se unen específicamente a la conformación autoinhibida funcionan como inhibidores alostéricos.

La activación/inhibición por unión de péptidos, mutación y unión de inhibidor se puede describir con un modelo de equilibrio simple (Figura 1).

El presente estudio examinó el efecto de los inhibidores alostéricos sobre las SHP2 mutantes. Se seleccionaron las siguientes mutaciones asociadas con el síndrome de Noonan, la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y otros cánceres humanos para estudios experimentales adicionales: D61G, E76K, S189A, L262R, F285S, P491S y S502P. Las mutaciones se refieren a la secuencia de SHP2 numerada de acuerdo con Uniprot Isoform 2 (número de acceso Q06124-2) (SEQ ID NO: 1).

Métodos

Ensayo de inhibición alostérica de SHP2

La SHP2 completa se activa de forma similar a través de la unión de péptidos bis-tirosilforforilados a sus dominios de Homología 2 de Src (SH2). La última etapa de activación conduce a la liberación de la interfase autoinhibidora de SHP2, que a su vez hace que la proteína tirosina fosfatasa (PTP) de SHP2 se active y esté disponible para el reconocimiento de sustrato y la catálisis de reacción. La actividad catalítica de SHP2 se controló utilizando el sustrato sustituto DiFMUP en un formato de ensayo de fluorescencia rápida. Las variantes mutantes de SHP2 mostraron una respuesta variable al péptido activador, y el ensayo bioquímico se repitió en todas las enzimas con y sin péptido activador a una concentración de 500 nM.

Las reacciones de fosfatasa se realizaron a temperatura ambiente en placas de poliestireno de color negro de 384 pocillos, de fondo plano, con superficie no ligante (Corning, Núm. de Cat. 781077) utilizando un volumen de reacción final de 50 μ L y las siguientes condiciones de tampón de ensayo: HEPES 55 mM de pH 7,2, NaCl 100 mM, EDTA 0,5 mM, DTT 1 mM, Bnj35 al 0,001%, BSA al 0,002%, DMSO al 0,1%, DiFMUP 100 mM, enzima 0,1, 0,3 o 2 nM, péptido activador NsCs 0 o inhibidor 500 nM e de inhibidor 10 μ M a 1,9 pM.

Se mezcló inhibidor diluido (5 μ L) con enzima activada (25 mL) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de DiFMUP 250 mM (20 mL) y la placa se selló y se incubó durante 30 minutos. Se

añadieron 50 mL de solución de parada (pervanadato de sodio 0,1 mM) a cada pocillo, la placa se sacudió brevemente para mezclar y se leyó en modo de punto final en un lector de placas SpectraMax M5 (Molecular Devices) utilizando longitudes de onda de excitación y emisión de 340 nm y 450 nm. Los datos se importaron a

5 GraphPad Prism. Se crearon gráficos de intensidad de fluorescencia frente a log Molar [compuesto] y se modelaron con una ecuación de respuesta de concentración sigmoidea de 3 parámetros para estimar la CI_{50} .

Resultados

Se probó la potencia del Compuesto C (también conocido como Compuesto

10 33 en las Tablas 1-8) y de otros 52 inhibidores alostéricos de SHP2 en un ensayo bioquímico de la actividad de SHP2. En este ensayo, se incubaron variantes de tipo salvaje o mutantes de SHP2 con cada uno de los compuestos 1-53 durante 30 minutos, antes de la adición del sustrato de molécula pequeña DiFMUP (fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo). A continuación, se dejó que las reacciones

15 prosiguieran durante 30 minutos y se detuvieron mediante la adición de un inhibidor de fosfatasa, pervanadato de sodio. La desfosforilación de DiFMUP da como resultado la producción de un producto fluorescente. Se determinó la fluorescencia del producto y se representó gráficamente en función de la concentración del compuesto con el fin de determinar la CI_{50} para cada compuesto en cada mutante

20 utilizando una función de respuesta a dosis sigmoidea de cuatro parámetros en Prism (GraphPad).

Los experimentos se repitieron en presencia de un péptido activador bis-fosforilado (denominado "NsCs") que comprende dos nonámeros fosforilados en

25 tirosina (secuencias sintéticas diseñadas para unir fuertemente los dominios SH2 N- y C-terminales) conectados por medio de un conector PEG8. El NsCs imita el papel del dominio citosólico de una proteína tirosina quinasa en este sistema modelo. El péptido activador de NsCs tiene la siguiente estructura:

H2N-Leu-Asn-pTyr-Ala-Gln-Leu-Trp-His-Ala-PEG8-Leu-Thr-Ile-pTyr-Ala-Thr-Ile-Arg-Arg-Phe-NH2 (SEQ ID NOS: 2-3).

30 Las potencias de 52 compuestos para inhibir las formas no activadas (apo) y activadas de los diversos mutantes, en comparación con la SHP2 de tipo salvaje, se resumen en las Tablas 1 a 8. La potencia de cada compuesto para inhibir SHP2 mutante no activada se representa frente a la potencia para inhibir la SHP2 de tipo salvaje en la Figura 2. La misma gráfica para la SHP2 mutante activada y de tipo

35 salvaje se muestra en la Figura 3.

Tabla 1: Potencia bioquímica (pCI_{50}) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre

SHP2 de tipo salvaje sola (No Activada) y en presencia de péptido NsCs 0,5 μ M (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL humana de tipo salvaje					
Compuesto	SHP2 de Tipo Salvaje Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 de Tipo Salvaje Péptido NsCs 0,5 μ M (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1*	8,7	0,12	2,01	8,58	0,16	2,62
1	8,61	0,12	2,43	8,57	0,07	2,69
1	8,87	0,08	1,36	8,67	0,08	2,12
1	8,65	0,11	2,24	8,63	0,08	2,37
2	7,56	0,08	27,8	7,1	0,05	79,4
3	8,13	0,08	7,48	7,55	0,03	28,1
4	7,65	0,05	22,4	7,29	0,07	50,9
5	7,5	0,08	31,6	7,01	0,05	98,9
6	7,64	0,1	22,7	7,39	0,08	40,8
7	8,02	0,08	9,59	7,76	0,05	17,3
8	8,49	0,1	3,23	8,14	0,03	7,23
9	7,39	0,19	40,6	6,65	0,05	225
10*	7,82	0,1	15,1	7,59	0,09	25,9
10	8,01	0,06	9,77	7,59	0,13	25,9
11	7,62	0,12	24	7,36	0,09	43,4
12	8,16	0,07	7	7,42	0,06	38,2
13	8,56	0,07	2,77	8,2	0,04	6,27
14	7,76	0,15	17,6	7,11	0,21	78,5
15	7,67	0,12	21,5	7,16	0,06	69,2
16	8,2	0,13	6,34	8	0,04	9,91
17	7,11	0,11	77,6	6,69	0,06	205
18	6,99	0,19	102	6,51	0,07	310
19	6,33	0,26	467	5,99	0,09	1030
20	8,85	0,1	1,42	8,85	0,07	1,42
21	8,67	0,10	2,16	8,54	0,09	2,89
22	7,31	0,25	49,3	6,81	0,06	157

23	7,72	0,16	19,1	7,36	0,04	44,1
24	8,42	0,08	3,81	8,46	0,07	3,48
25	7,61	0,11	24,3	7,26	0,07	55
26	7,86	0,08	13,8	7,5	0,14	31,4
27	8,11	0,12	7,71	7,82	0,09	15
28	8,61	0,09	2,48	8,24	0,03	5,81
29	8,54	0,09	2,89	8,35	0,03	4,44
30	8,23	0,08	5,87	8,11	0,04	7,83
31	6,77	0,1	169	6,53	0,07	294
32	8,42	0,06	3,78	8,5	0,03	3,18
33	8,4	0,08	4,02	8,66	0,05	2,21
34	8,49	0,14	3,24	8,04	0,15	9,12
35	7,9	0,11	12,5	7,57	0,03	26,7
36	6,75	0,2	178	6,23	0,06	590
37	8,47	0,06	3,38	8,54	0,04	2,92
38	6,81	0,14	156	6,28	0,07	520
39	8,04	0,06	9,18	7,8	0,05	16
40	8,5	0,08	3,17	8,12	0,04	7,64
41	8,05	0,12	8,83	7,53	0,04	29,6
42	6,99	0,11	104	6,4	0,06	403
43	7,53	0,06	29,4	7,18	0,05	65,5
44	7,44	0,08	36,1	7,03	0,04	92,9
45	8,3	0,03	5,07	8,39	0,04	4,05
46	8,35	0,06	4,5	8,4	0,05	3,98
47	8,3	0,11	5	8,58	0,03	2,64
48	8,74	0,1	1,84	9,03	0,05	0,942
49	8,5	0,04	3,18	8,18	0,03	6,68
50	8,11	0,07	7,78	8	0,04	10,1
51	8,62	0,05	2,38	8,19	0,05	6,47
52	8,33	0,08	4,73	8,31	0,05	4,91
53	6,95	0,08	111	6,6	0,05	252

* El Compuesto 1 se utilizó cuatro veces como control de placa y el compuesto 10 se utilizó por duplicado.

Tabla 2: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 D61G sola (No Activada) y en presencia de péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL D61G humana					
Compuesto	SHP2 D61G Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 D61G Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	8,73	0,07	1,85	6,73	0,08	185
1	8,61	0,05	2,45	6,66	0,05	219
1	8,8	0,06	1,6	6,7	0,04	198
1	8,74	0,12	1,81	6,72	0,06	191
2	7,25	0,04	55,7	5,15	0,17	7100
3	7,57	0,03	26,7	5,52	0,14	3050
4	7,39	0,05	40,5	5,27	0,15	5350
5	7,18	0,03	66,2	4,94	0,27	11500
6	7,43	0,06	37	5,7	0,1	2010
7	7,74	0,04	18,2	5,67	0,15	2120
8	8,18	0,04	6,65	6,27	0,07	542
9	6,68	0,03	208	< 5	NA	> 10000
10	7,77	0,09	16,8	6,2	0,07	638
10	7,75	0,06	17,7	6,15	0,12	701
11	7,36	0,08	43,3	5,79	0,16	1610
12	7,89	0,04	12,8	5,67	0,11	2150
13	8,48	0,05	3,32	6,54	0,05	287
14	7,34	0,04	45,6	5,1	0,27	7960
15	7,11	0,04	76,9	5,32	0,17	4810
16	8,28	0,03	5,25	6,18	0,11	659
17	6,7	0,04	198	< 5	NA	> 10000
18	6,5	0,06	319	< 5	NA	> 10000
19	5,92	0,06	1200	< 5	NA	> 10000
20	9,05	0,05	0,883	6,99	0,05	104
21	8,71	0,05	1,95	6,84	0,09	144,00
22	6,75	0,03	177	< 5	NA	> 10000

23	7,6	0,03	25,1	5,45	0,1	3530
24	8,65	0,06	2,24	6,76	0,11	173
25	7,24	0,04	57,9	5,32	0,25	4780
26	7,68	0,06	21	5,81	0,14	1550
27	8,08	0,06	8,41	6,53	0,09	294
28	8,28	0,06	5,25	6,34	0,04	462
29	8,52	0,04	3,04	6,49	0,05	322
30	8,17	0,03	6,71	6,13	0,06	738
31	6,53	0,05	298	< 5	NA	> 10000
32	8,63	0,05	2,33	7,02	0,05	94,6
33	8,55	0,05	2,79	6,99	0,05	104
34	8,25	0,03	5,61	6,14	0,09	723
35	7,66	0,03	21,9	5,68	0,05	2080
36	6,24	0,06	570	< 5	NA	> 10000
37	8,46	0,04	3,51	6,63	0,05	233
38	6,34	0,03	453	4,93	0,27	11800
39	7,77	0,05	16,9	5,81	0,06	1550
40	8,27	0,03	5,38	6,23	0,04	587
41	7,45	0,03	35,9	5,34	0,09	4540
42	6,4	0,06	395	< 5	NA	> 10000
43	7,14	0,05	73,1	5,3	0,11	5070
44	7,08	0,04	83,8	5,19	0,34	6490
45	8,26	0,04	5,52	6,64	0,03	229
46	8,37	0,05	4,32	6,78	0,03	166
47	8,44	0,05	3,65	6,78	0,04	167
48	9	0,04	0,993	7,14	0,05	72,8
49	8,16	0,03	6,9	6,12	0,06	753
50	8,09	0,05	8,15	5,9	0,1	1250
51	8,48	0,05	3,33	6,39	0,09	406
52	8,44	0,05	3,66	6,62	0,03	238
53	6,67	0,05	213	< 5	NA	> 10000

Tabla 3: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 E76K sola (No Activada) y en presencia de péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de human SHP2-FL E76K					
Compuesto	SHP2 E76K Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 E76K Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico [†]	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico [†]	Cl ₅₀ (nM)*
1	7,27	0,09	54	< 5	NA	> 10000
1	7,23	0,07	58,3	4,88	0,34	13100
1	7,3	0,08	50,6	4,98	0,29	10400
1	7,27	0,08	54,2	< 5	NA	> 10000
2	5,68	0,16	2090	< 5	NA	> 10000
3	6	0,05	991	< 5	NA	> 10000
4	5,8	0,14	1580	< 5	NA	> 10000
5	5,41	0,12	3870	< 5	NA	> 10000
6	6,41	0,04	393	< 5	NA	> 10000
7	6,45	0,04	358	< 5	NA	> 10000
8	6,84	0,03	145	< 5	NA	> 10000
9	5,24	0,11	5750	< 5	NA	> 10000
10	6,87	0,05	135	< 5	NA	> 10000
10	6,85	0,04	141	< 5	NA	> 10000
11	6,36	0,1	433	< 5	NA	> 10000
12	6,33	0,04	468	< 5	NA	> 10000
13	7,18	0,09	66,7	< 5	NA	> 10000
14	5,51	0,26	3120	< 5	NA	> 10000
15	5,77	0,21	1710	< 5	NA	> 10000
16	6,79	0,04	162	< 5	NA	> 10000
17	5,48	0,13	3320	< 5	NA	> 10000
18	5,16	0,14	6950	< 5	NA	> 10000
19	4,96	0,34	10900	< 5	NA	> 10000
20	7,54	0,06	29	5	0,17	9930
21	7,60	0,09	25,00	< 5	NA	> 10000
22	5,47	0,11	3400	< 5	NA	> 10000

23	6,15	0,06	714	< 5	NA	> 10000
24	7,15	0,07	70,6	< 6	NA	> 10001
25	5,95	0,11	1120	< 5	NA	> 10000
26	6,41	0,11	393	< 5	NA	> 10000
27	7,16	0,04	69,8	< 5	NA	> 10000
28	7,1	0,05	78,7	< 5	NA	> 10000
29	7,18	0,05	65,6	< 5	NA	> 10000
30	6,8	0,06	160	< 5	NA	> 10000
31	5,34	0,22	4610	< 5	NA	> 10000
32	7,69	0,05	20,3	4,94	0,22	11500
33	7,6	0,06	25,2	4,96	0,37	11100
34	6,98	0,05	105	< 5	NA	> 10000
35	6,26	0,03	553	< 5	NA	> 10000
36	4,93	0,45	11700	< 5	NA	> 10000
37	7,45	0,04	35,9	4,96	0,19	11000
38	5,33	0,1	4660	< 5	NA	> 10000
39	6,45	0,06	352	< 5	NA	> 10000
40	6,84	0,04	143	< 5	NA	> 10000
41	6,05	0,06	895	< 5	NA	> 10000
42	5,29	0,13	5090	< 5	NA	> 10000
43	6,14	0,05	718	< 5	NA	> 10000
44	6,11	0,05	783	< 5	NA	> 10000
45	7,3	0,05	50,2	4,85	0,32	14100
46	7,41	0,03	38,9	5,25	0,17	5690
47	7,44	0,03	36,1	5,47	0,11	3400
48	7,94	0,06	11,4	5,24	0,14	5790
49	6,79	0,03	163	< 5	NA	> 10000
50	6,57	0,06	267	< 5	NA	> 10000
51	7,25	0,02	56,9	< 6	NA	> 10001
52	7,37	0,04	43	5,18	0,17	6680
53	5,42	0,08	3850	< 5	NA	> 10000

Tabla 4: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 S189A sola (No Activada) y en presencia de péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL S189A humana					
Compuesto	SHP2 S189A Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 S189A Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	8,52	0,15	3,01	8,47	0,07	3,38
1	8,48	0,11	3,35	8,43	0,05	3,76
1	8,56	0,14	2,75	8,52	0,04	2,99
1	8,51	0,13	3,11	8,42	0,07	3,79
2	7,49	0,13	32,5	7,04	0,06	90,8
3	7,79	0,17	16,4	7,41	0,07	39,4
4	7,58	0,11	26,3	7,23	0,05	59,4
5	7,54	0,11	28,9	6,96	0,05	109
6	7,55	0,12	28,2	7,3	0,08	50,1
7	7,94	0,08	11,6	7,56	0,03	27,9
8	8,13	0,13	7,45	7,98	0,05	10,5
9	6,93	0,08	117	6,55	0,02	283
10	7,73	0,11	18,6	7,69	0,06	20,4
10	7,72	0,09	19	7,69	0,05	20,4
11	7,45	0,23	35,6	7,28	0,08	52,6
12	8,02	0,13	9,57	7,65	0,05	22,5
13	8,32	0,12	4,82	8,19	0,05	6,4
14	7,67	0,11	21,3	7,24	0,05	57,1
15	7,23	0,1	59,3	7,01	0,03	97,7
16	8,11	0,12	7,73	8,04	0,03	9,14
17	6,99	0,07	102	6,58	0,02	262
18	6,64	0,1	227	6,38	0,05	419
19	6,19	0,22	650	5,79	0,07	1610
20	8,91	0,09	1,24	8,82	0,04	1,51
21	8,50	0,19	3,16	8,60	0,06	2,52
22	6,8	0,12	160	6,61	0,07	245

23	7,98	0,18	10,4	7,4	0,05	39,7
24	8,57	0,13	2,67	8,37	0,06	4,31
25	7,38	0,12	41,6	7,12	0,05	76,2
26	7,69	0,13	20,5	7,5	0,08	31,7
27	7,94	0,12	11,5	7,92	0,06	11,9
28	8,24	0,08	5,73	8,05	0,04	8,89
29	8,3	0,07	4,97	8,23	0,04	5,87
30	8,25	0,08	5,58	7,98	0,03	10,5
31	6,69	0,08	203	6,43	0,05	376
32	8,34	0,09	4,53	8,47	0,04	3,39
33	8,33	0,1	4,7	8,52	0,04	2,99
34	8,18	0,09	6,64	7,99	0,04	10,3
35	7,66	0,07	21,7	7,43	0,02	37,2
36	6,67	0,11	216	5,99	0,06	1030
37	8,3	0,11	4,99	8,29	0,02	5,13
38	6,31	0,12	486	6,22	0,05	604
39	7,77	0,13	16,9	7,62	0,05	23,8
40	8,21	0,08	6,15	8,02	0,04	9,55
41	7,59	0,15	25,6	7,32	0,03	47,8
42	6,55	0,1	284	6,22	0,06	610
43	7,2	0,09	62,7	7,03	0,04	92,7
44	7,01	0,09	97,9	6,86	0,03	140
45	8,05	0,08	8,83	8,2	0,03	6,31
46	8,13	0,07	7,41	8,28	0,04	5,31
47	8,26	0,08	5,51	8,38	0,04	4,13
48	8,61	0,12	2,48	8,79	0,03	1,62
49	8,17	0,06	6,71	8	0,05	9,95
50	7,92	0,08	12	7,85	0,04	14,1
51	8,19	0,07	6,41	8,21	0,03	6,24
52	8,17	0,13	6,79	8,29	0,04	5,11
53	6,74	0,1	184	6,35	0,06	447

Tabla 5: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 L262R sola (No Activada) y en presencia de péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL L262R humana					
Compuesto	SHP2 L262R Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 L262R Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	8,55	0,05	2,83	7,1	0,17	79,4
1	8,47	0,05	3,37	7,21	0,1	62,2
1	8,56	0,05	2,75	7,16	0,09	69,2
1	8,47	0,06	3,43	7,13	0,05	74,6
2	7,12	0,04	75,9	5,7	0,2	2000
3	7,43	0,02	37	6,03	0,15	927
4	7,21	0,05	61,1	5,86	0,14	1390
5	6,9	0,04	127	5,29	0,4	5180
6	7,36	0,06	43,4	6,34	0,11	457
7	7,77	0,03	17,1	6,41	0,08	385
8	8,04	0,04	9,12	6,87	0,09	136
9	6,58	0,03	262	< 5	NA	> 10000
10	7,73	0,06	18,6	6,65	0,14	224
10	7,74	0,05	18,2	6,83	0,07	148
11	7,34	0,08	45,5	6,21	0,23	621
12	7,67	0,03	21,6	6,35	0,05	448
13	8,41	0,03	3,85	6,98	0,06	105
14	7,16	0,04	68,7	5,57	0,26	2670
15	7,08	0,05	83,4	5,71	0,24	1940
16	7,98	0,07	10,5	6,6	0,14	254
17	6,83	0,02	147	5,25	0,07	5640
18	6,53	0,04	296	< 5	NA	> 10000
19	6,07	0,05	847	< 5	NA	> 10000
20	8,7	0,02	1,98	7,46	0,03	34,5
21	8,62	0,05	2,39	7,28	0,11	52,20
22	6,85	0,03	141	5,3	0,22	5070

23	7,47	0,03	34,3	6,02	0,06	962
24	8,41	0,02	3,89	7,03	0,1	93,1
25	7,21	0,05	62,4	5,77	0,28	1710
26	7,6	0,04	25,4	6,41	0,07	391
27	8,01	0,05	9,77	7,1	0,07	79,4
28	8,21	0,03	6,15	6,79	0,04	161
29	8,29	0,02	5,14	6,82	0,08	152
30	8,02	0,03	9,62	6,66	0,04	219
31	6,48	0,05	333	< 5	NA	> 10000
32	8,54	0,05	2,91	7,55	0,09	28,1
33	8,51	0,06	3,13	7,6	0,07	25,1
34	8,16	0,02	6,92	6,91	0,05	123
35	7,5	0,03	31,5	6,05	0,11	897
36	6,04	0,06	920	< 5	NA	> 10000
37	8,51	0,03	3,11	7,15	0,07	71,6
38	6,27	0,05	535	< 5	NA	> 10000
39	7,71	0,04	19,7	6,37	0,13	423
40	8,12	0,02	7,53	6,67	0,14	215
41	7,41	0,03	39,1	5,99	0,09	1030
42	6,5	0,05	320	< 5	NA	> 10000
43	7,2	0,05	63,5	6,09	0,05	813
44	7,05	0,03	89,1	5,58	0,18	2650
45	8,26	0,04	5,45	7,25	0,05	56,5
46	8,36	0,06	4,38	7,6	0,03	25,2
47	8,41	0,05	3,92	7,84	0,08	14,5
48	8,9	0,06	1,25	7,67	0,04	21,5
49	8,01	0,02	9,68	6,69	0,08	204
50	7,96	0,04	10,9	6,39	0,19	409
51	8,35	0,02	4,49	7,1	0,05	79,6
52	8,4	0,05	3,95	7,32	0,08	47,5
53	6,83	0,04	148	< 5	NA	> 10000

Tabla 6: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 F285S sola (No Activada) y en presencia de Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL F285S humana					
Compuesto	SHP2 F285S Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 F285S Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	8,81	0,08	1,57	8,43	0,11	3,76
1	8,81	0,12	1,55	8,04	0,23	9,08
1	8,98	0,09	1,04	8,08	0,2	8,38
1	8,92	0,09	1,19	7,82	0,21	15,1
2	7,76	0,1	17,6	6,59	0,36	258
3	8,03	0,08	9,25	7,38	0,19	42,2
4	7,56	0,1	27,3	6,73	0,28	185
5	7,49	0,11	32,7	6,68	0,16	209
6	7,4	0,09	40,2	6,79	0,21	162
7	8,46	0,09	3,47	7,24	0,19	58,1
8	7,99	0,07	10,2	7,22	0,14	60,1
9	7,04	0,15	91	6,33	0,24	468
10	7,75	0,08	17,8	7,36	0,07	44,1
10	7,77	0,08	17	7,4	0,09	40
11	7,59	0,08	25,5	7,1	0,17	80,2
12	8,41	0,12	3,92	7,36	0,11	43,4
13	8,87	0,08	1,36	7,59	0,15	25,5
14	7,8	0,12	16	6,76	0,21	172
15	7,25	0,17	56	6,11	0,44	778
16	8,28	0,17	5,3	7,48	0,17	33,4
17	7,4	0,13	40,2	6,42	0,17	378
18	7,14	0,13	71,8	6,59	0,2	260
19	6,88	0,12	133	6,2	0,16	632
20	8,99	0,12	1,02	8,43	0,2	3,7
21	8,69	0,10	2,05	7,72	0,13	19,00
22	7,46	0,12	35,1	6,72	0,17	190

23	8,05	0,12	8,95	7	0,16	101
24	8,97	0,08	1,08	8,07	0,14	8,47
25	7,39	0,14	40,5	6,52	0,15	305
26	7,72	0,09	19	7,28	0,27	53
27	7,86	0,09	13,8	7,46	0,26	34,8
28	8,66	0,11	2,21	7,48	0,11	33
29	8,55	0,08	2,82	7,79	0,12	16,1
30	8,64	0,11	2,32	7,92	0,16	12,1
31	6,96	0,15	111	5,97	0,4	1080
32	8,28	0,07	5,31	7,61	0,12	24,4
33	8,7	0,06	2	7,89	0,11	12,9
34	8,49	0,11	3,23	7,89	0,16	12,9
35	8,15	0,18	7,05	6,9	0,15	125
36	6,92	0,16	120	< 5	NA	> 10000
37	8,7	0,11	2	7,95	0,11	11,3
38	7,03	0,11	92,9	6,83	0,23	147
39	8,23	0,1	5,96	7,71	0,19	19,6
40	8,52	0,15	3,03	7,58	0,17	26,5
41	8,2	0,13	6,25	6,96	0,1	110
42	7,21	0,12	61,8	6,27	0,14	536
43	7,28	0,12	52,8	6,9	0,13	125
44	7,27	0,1	53,3	6,48	0,13	329
45	8,3	0,08	4,97	7,83	0,09	14,7
46	8,17	0,14	6,78	7,58	0,09	26,1
47	8,5	0,11	3,18	7,58	0,09	26,2
48	8,68	0,08	2,07	8,12	0,1	7,55
49	8,32	0,09	4,78	7,36	0,11	43,5
50	8,58	0,08	2,64	7,19	0,14	64,1
51	8,56	0,12	2,75	7,74	0,1	18,1
52	8,49	0,06	3,21	7,35	0,12	44,3
53	7,3	0,12	49,9	5,72	0,35	1900

Tabla 7: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 P491S sola (No Activada) y en presencia de Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL P491S humana					
Compuesto	SHP2 P491S Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 P491S Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	6,59	0,06	258	< 5	NA	> 10000
1	6,56	0,05	274	< 5	NA	> 10000
1	6,6	0,05	253	4,97	0,16	10600
1	6,55	0,05	282	5,12	0,09	7670
2	5,88	0,07	1330	< 5	NA	> 10000
3	6,06	0,03	879	< 5	NA	> 10000
4	5,85	0,09	1410	< 5	NA	> 10000
5	5,53	0,08	2990	< 5	NA	> 10000
6	5,85	0,07	1420	< 5	NA	> 10000
7	5,87	0,06	1360	< 5	NA	> 10000
8	6,14	0,05	721	< 5	NA	> 10000
9	5,39	0,07	4070	< 5	NA	> 10000
10	6,63	0,05	235	5,42	0,12	3820
10	6,7	0,03	200	5,31	0,08	4940
11	5,85	0,11	1430	< 5	NA	> 10000
12	5,73	0,06	1880	< 5	NA	> 10000
13	6,86	0,05	139	5,41	0,12	3920
14	5,45	0,11	3550	< 5	NA	> 10000
15	5,34	0,12	4600	< 5	NA	> 10000
16	6,16	0,03	689	< 5	NA	> 10000
17	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
18	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
19	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
20	6,79	0,03	161	5,46	0,07	3440
21	6,67	0,06	214,00	5,04	0,19	9230,00
22	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000

23	5,6	0,06	2490	< 5	NA	> 10000
24	6,47	0,05	340	5,2	0,18	6310
25	5,35	0,17	4470	< 5	NA	> 10000
26	5,87	0,1	1360	< 5	NA	> 10000
27	6,9	0,05	126	5,54	0,09	2920
28	6,22	0,03	600	< 5	NA	> 10000
29	6,49	0,04	325	5,05	0,24	8910
30	6,01	0,05	986	< 5	NA	> 10000
31	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
32	7,42	0,04	38,2	6,18	0,05	658
33	7,47	0,05	34	6,13	0,08	741
34	6,65	0,02	226	5,24	0,15	5740
35	5,67	0,04	2150	< 5	NA	> 10000
36	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
37	7,05	0,02	89,5	5,54	0,15	2910
38	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
39	6,41	0,06	387	< 5	NA	> 10000
40	5,96	0,03	1100	< 5	NA	> 10000
41	5,28	0,1	5260	< 5	NA	> 10000
42	5,1	0,18	7960	< 5	NA	> 10000
43	5,86	0,04	1400	< 5	NA	> 10000
44	5,23	0,12	5930	< 5	NA	> 10000
45	7,19	0,03	64,9	5,75	0,16	1790
46	7,57	0,02	27,2	6,31	0,03	494
47	7,62	0,03	24	6,39	0,07	410
48	7,59	0,04	25,5	6,21	0,1	622
49	6,11	0,03	769	< 5	NA	> 10000
50	5,78	0,07	1640	< 5	NA	> 10000
51	7,09	0,02	81,3	5,74	0,06	1820
52	7,33	0,04	47,2	6,12	0,07	757
53	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000

Tabla 8: Potencia Bioquímica (pCl₅₀) para inhibidores de SHP2 seleccionados sobre SHP2 S502P sola (No Activada) y en presencia de Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)

	Potencia de los compuestos para la inhibición de SHP2-FL S502P humana					
Compuesto	SHP2 S502P Sin Control de Péptido (No Activada)			SHP2 S502P Péptido NsCs 0,5 µM (Activada)		
	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*	pCl ₅₀	Error Típico†	Cl ₅₀ (nM)*
1	6,63	0,07	237	< 5	NA	> 10000
1	6,64	0,1	227	< 5	NA	> 10000
1	6,66	0,11	221	< 5	NA	> 10000
1	6,51	0,06	308	< 5	NA	> 10000
2	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
3	5,89	0,12	1300	< 5	NA	> 10000
4	5,84	0,18	1440	< 5	NA	> 10000
5	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
6	5,68	0,13	2070	< 5	NA	> 10000
7	6,04	0,09	918	< 5	NA	> 10000
8	6,21	0,08	614	< 5	NA	> 10000
9	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
10	6,07	0,07	861	< 5	NA	> 10000
10	6,06	0,13	871	< 5	NA	> 10000
11	5,72	0,1	1930	< 5	NA	> 10000
12	5,98	0,15	1050	< 5	NA	> 10000
13	6,62	0,06	239	< 5	NA	> 10000
14	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
15	5,59	0,2	2580	< 5	NA	> 10000
16	6,25	0,14	562	< 5	NA	> 10000
17	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
18	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
19	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
20	6,78	0,1	166	< 5	NA	> 10000
21	6,83	0,06	148,00	< 5	NA	> 10000
22	5,92	0,21	1210	< 5	NA	> 10000

23	5,99	0,13	1020	< 5	NA	> 10000
24	6,57	0,07	269	< 5	NA	> 10000
25	5,5	0,15	3160	< 5	NA	> 10000
26	5,99	0,1	1040	< 5	NA	> 10000
27	6,32	0,07	474	< 5	NA	> 10000
28	6,38	0,1	420	< 5	NA	> 10000
29	6,38	0,05	417	< 5	NA	> 10000
30	6,22	0,07	604	< 5	NA	> 10000
31	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
32	6,93	0,06	117	< 5	NA	> 10000
33	7,07	0,07	84,5	< 5	NA	> 10000
34	6,38	0,17	415	< 5	NA	> 10000
35	5,81	0,27	1550	< 5	NA	> 10000
36	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
37	6,84	0,08	146	< 5	NA	> 10000
38	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
39	6,02	0,12	946	< 5	NA	> 10000
40	6,31	0,15	495	< 5	NA	> 10000
41	6,04	0,17	923	< 5	NA	> 10000
42	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
43	5,56	0,17	2760	< 5	NA	> 10000
44	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000
45	6,79	0,05	164	< 5	NA	> 10000
46	6,83	0,12	147	< 5	NA	> 10000
47	6,93	0,07	119	< 5	NA	> 10000
48	6,97	0,07	106	< 5	NA	> 10000
49	6,1	0,13	802	< 5	NA	> 10000
50	6,17	0,07	676	< 5	NA	> 10000
51	6,63	0,14	237	< 5	NA	> 10000
52	6,7	0,07	202	< 5	NA	> 10000
53	< 5	NA	> 10000	< 5	NA	> 10000

Los 53 inhibidores alostéricos de SHP2 probados inhiben las SHP2 de tipo salvaje y mutantes a valores de pIC_{50} entre 6 y 9. Para cada mutante, la tendencia en la potencia para mutante frente a tipo salvaje puede aproximarse mediante una

5 línea recta, lo que sugiere que las potencias relativas de todos los compuestos de

este grupo se ven afectadas de manera similar por la mutación. El péptido activador NsCs no aumenta ni disminuye sustancialmente los valores de pIC_{50} para los compuestos probados, ya que solo hubo un cambio insignificante en la potencia para la inhibición de SHP2 de tipo salvaje (Figura 4).

5 En ausencia de péptido activador, todas las SHP2 mutantes probadas son inhibidas por los 53 inhibidores alostéricos probados, pero la inhibición de algunos mutantes se produce sólo a concentraciones de inhibidor más altas que para la SHP2 de tipo salvaje. F285S, L262R, D61G y S189A tuvieron muy poco efecto sobre los valores de CI_{50} del compuesto para SHP2 no activada. En contraste, E76K, P491S y
10 S502P produjeron una reducción sustancial (~100 veces) en la potencia para inhibir el estado inactivado, con respecto a SHP2 de tipo salvaje.

 En presencia del péptido activador, las mutaciones muestran un cambio inducido por péptido en la potencia del inhibidor de magnitud variable. El péptido desplazó los valores de CI_{50} 3 veces o menos para S189A y F285S. El péptido
15 desplazó los valores de CI_{50} de 10 a 30 veces para D61G y L262R. El péptido desplazó los valores de CI_{50} de 100 a 1000 veces para E76K y P491S. S502P exhibió un cambio de potencia inducido por péptido de al menos 100 veces, pero el cambio exacto no se pudo determinar debido a que no se detectó actividad inhibidora para ningún compuesto (hasta la concentración de prueba más alta de 10 mM) en
20 presencia de péptido activador. El cambio para S189A, F285S, D61G y E76K se muestra en la Figura 5.

 Colectivamente, estos datos bioquímicos sugieren que los mutantes SHP2 perfilados en este estudio son todos sensibles a la inhibición alostérica por este conjunto de compuestos. Un grupo de mutaciones (representado por D61G, S189A,
25 L262R y F285S) no tuvo ningún efecto detectable sobre la potencia del inhibidor (CI_{50}) para SHP2 inactivada. Un segundo grupo de mutaciones (representadas por E76K, P491S y S502P) dio como resultado una reducción uniforme en la potencia del inhibidor para todos los compuestos del conjunto, aunque los compuestos más potentes retuvieron una actividad nanomolar de dos dígitos contra estos mutantes.
30 Para algunos mutantes de SHP2 hubo una disminución en la potencia del inhibidor en presencia de péptido activador con respecto a la forma apo correspondiente.

Ejemplo 2.

La Sensibilidad Bioquímica de los Mutantes de SHP2 Pronostica la Sensibilidad Celular al Compuesto Inhibidor Alostérico B

Métodos

Generación de líneas celulares isogénicas de expresión de SHP2

Se creó un sistema experimental para probar la actividad de mutantes de SHP2 sobre un fondo isogénico (Figura 6). La línea celular Flp-In T-REx-293 se obtuvo de Gibco® y se cultivó en DMEM™ con alto contenido de glucosa que contenía L-glutamina 2 mM (Hyclone®), con un suplemento de FBS al 10% (Hyclone®), penicilina al 1%/estreptomicina (Gibco®), 100 µg/mL de Zeocin™ (Gibco®) y 15 µg/µL de blasticidina (Gibco®) en una incubadora de cultivo celular humidificada a 37°C, CO2 al 5%.

Se sintetizaron variantes de SHP2 de tipo salvaje o mutante y se subclonaron en el vector pcDNA5/FRT/TO (ThermoFisher). Los plásmidos se co-transfectaron con el plásmido de expresión de recombinasa pOG44 Flp (ThermoFisher®) en células Flp-In T-REx-293 utilizando el reactivo de transfección Xtremegene 9 DNA (Sigma®), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células que experimentaron a una recombinación satisfactoria se seleccionaron en DMEM con alto contenido de glucosa que contenía L-glutamina 2 mM, con un suplemento de FBS al 10% y penicilina al 1%/estreptomicina, 200 µg/mL de higromicina B (Gibco®) y 15 µg/mL de blasticidina (Gibco®) (medio de selección recombinante) en una incubadora de cultivo celular humidificada a 37°C, CO2 al 5%, hasta que las colonias fueron visualmente discernibles. Las colonias se expandieron en medios de selección recombinantes en una incubadora de cultivo celular humidificada a 37°C, CO2 al 5% para establecer las líneas celulares isogénicas de expresión variante de SHP2 (T-Rex-293-SHP2).

Determinación de la sensibilidad al compuesto B

Un día antes del tratamiento con el compuesto, se recolectaron células T-REx-293-SHP2 para cada variante probada y se sembraron en DMEM con alto contenido de glucosa que contenía L-glutamina 2 mM, con un suplemento de FBS al 0,1% y penicilina al 1%/estreptomicina, 200 µg/mL de higromicina B y 15 µg/mL de blasticidina en placas de ensayo de 96 pocillos a una densidad de 25.000 células/pocillo. La expresión de las construcciones de SHP2 se indujo mediante la adición de doxyciclina (concentración final = 0,1 µg/mL) (Sigma®) durante 24 horas.

El día del experimento, las células se incubaron en pocillos por duplicado en presencia de concentraciones crecientes de Compuesto B (concentración de ensayo final de 0,51 nM a 30 mM) o vehículo (concentración de ensayo final de DMSO al 0,1%) a 37°C, CO2 al 5% durante 1 hora. Durante los últimos 5 minutos del tratamiento con el fármaco, se estimularon las células con 50 ng/mL de factor de

crecimiento epidérmico (Sigma®). Una vez completada esta incubación, se aspiró el medio y se prepararon los productos lisados celulares utilizando tampón de lisis proporcionado con el kit de detección AlphaLISA (PerkinElmer). La fosforilación de ERK1/2 en Thr202/Tyr2Q4 se sometió a ensayo utilizando el Kit de Ensayo AlphaLISA SureFire Ultra HV pERK (Perkin Elmer®) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se leyeron utilizando un lector de placas de etiquetas múltiples EnVision (Perkin Elmer®) utilizando configuraciones estándar de AlphaLISA. Se trazaron los datos de ensayo y se determinaron los valores de CE50 utilizando el modelo de concentración-respuesta de cuatro parámetros en GraphPad Prism 7. Los datos proporcionados fueron la media +/- desviación típica de valores por duplicado de experimentos representativos.

Resultados

Se crearon quince líneas celulares isogénicas estables que expresaban diferentes variantes de SHP2 utilizando el sistema FRT/TO. Las células se incubaron con el Compuesto B antes de la estimulación con EGF y la medición de los niveles de pERK celular mediante AlphaLISA (Figura 7). La potencia del compuesto B para la inhibición de mutantes en el contexto celular se correlacionó con la potencia bioquímica para la variante de SHP2 activada (Figura 8).

20

25

30

En total, 8 de 13 mutantes asociados al cáncer fueron sensibles al Compuesto B ($CI_{50} < 2 \mu M$) (Tabla 9). La potencia para la inhibición de SHP2 de tipo salvaje en este sistema fue comparable a la de SHP2 endógena en otras líneas celulares, y un doble mutante diseñado en el sitio de unión del Compuesto B (T253M/Q275L) fue

Tabla 9: Sensibilidad de los mutantes de SHP2 al Compuesto B				
Variante	CI ₅₀ Bioquímica (nM) NsCs 0,5 μM *§	CI ₅₀ de pERK en Células HEK293 (nM)*§	Sensibilidad Bioquímica	Sensibilidad celular
WT	2,88	49	si	si
E76K	>10000	> 30000	no	no
D61G	145	1190	si	si
S189A	2,51	40,7	si	si
L262R	52,5	385	si	si
P491S	9120	> 30000	no	no
F285S	19,1	27,4	si	si
S502P	>10000	179	no	si
A72V	ND	> 30000	ND	no
G60V	ND	3700	ND	no
E69K	ND	713	ND	si
G503V	ND	> 30000	ND	no
T73I	ND	626	ND	si
Q506P	ND	228	ND	si
T253M/Q257L	>10000	> 30000	no	no

5 insensible a la inhibición.

Tabla 9: Sensibilidad de los mutantes de SHP2 al Compuesto B

*Sensible si $CI_{50} < 2000$ nM

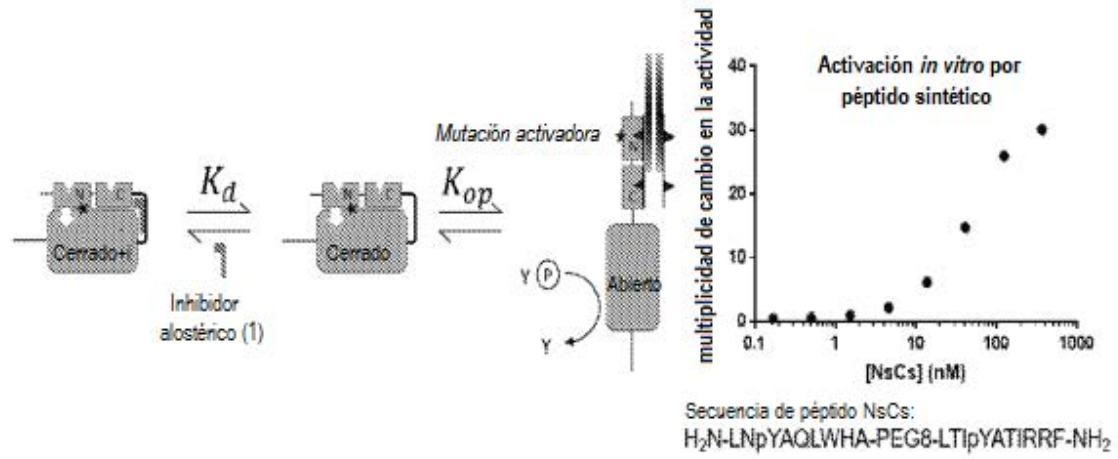
§ND = No determinado

Conclusiones

- 10 Un subconjunto de mutantes de SHP2 clínicamente relevantes fueron sensibles a los inhibidores alostéricos de SHP2. Los inhibidores relativamente más potentes de SHP2 de tipo salvaje también fueron más potentes para todos los mutantes en este estudio. La sensibilidad de los mutantes de SHP2 al Compuesto B en las células se correlacionó con la sensibilidad bioquímica de la enzima activada.
- 15 Los resultados fueron compatibles con un modelo de equilibrio simple de activación e inhibición de SHP2 inducida por la estabilidad de una conformación autoinhibida

Equivalentes

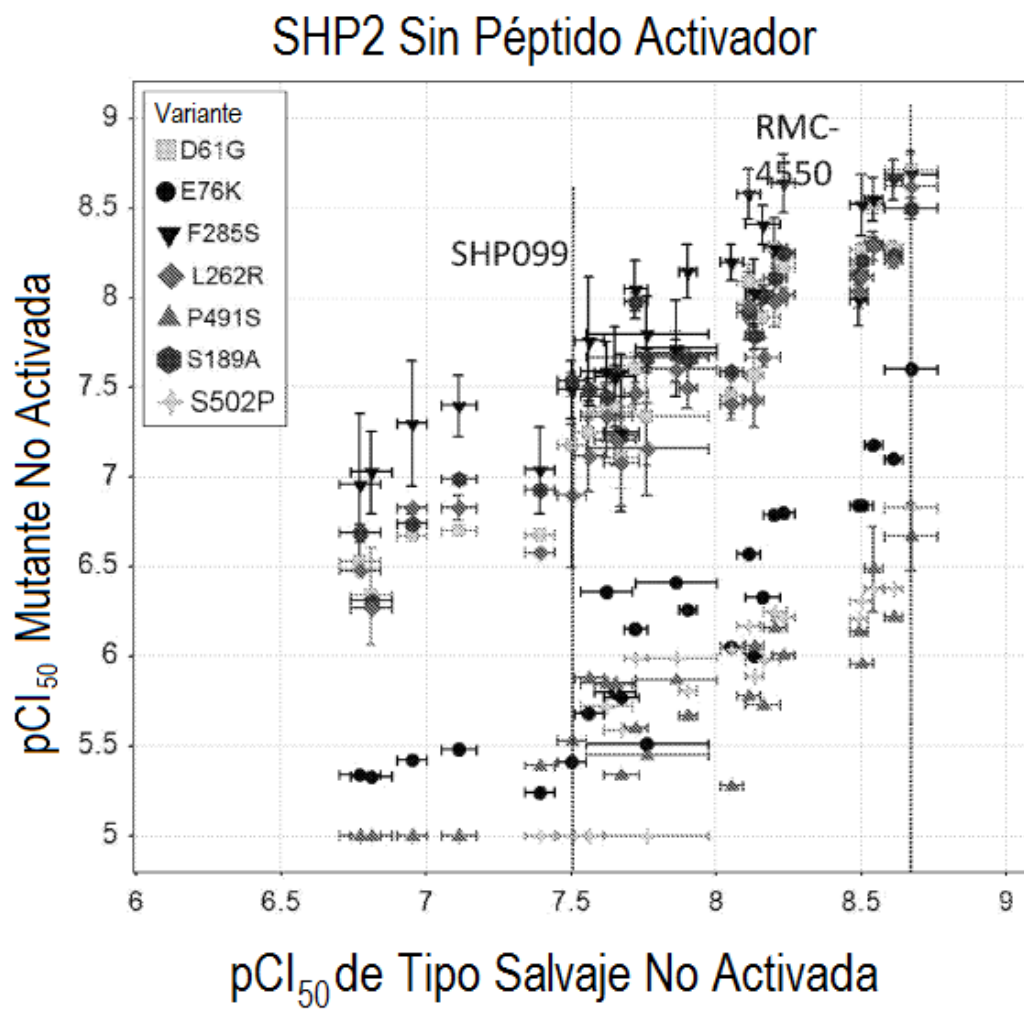
- Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de la misma serán evidentes para los expertos en la técnica. Todas estas
- 5 alternativas, modificaciones y variaciones están destinadas a encontrarse dentro del espíritu y alcance de la presente invención.



Actividad $\propto$ Fracción Abierta (θ_{op}):

$$\theta_{op} = \frac{K_{op}}{1 + K_{op} + \frac{[i]}{K_d}}$$

Figura 1



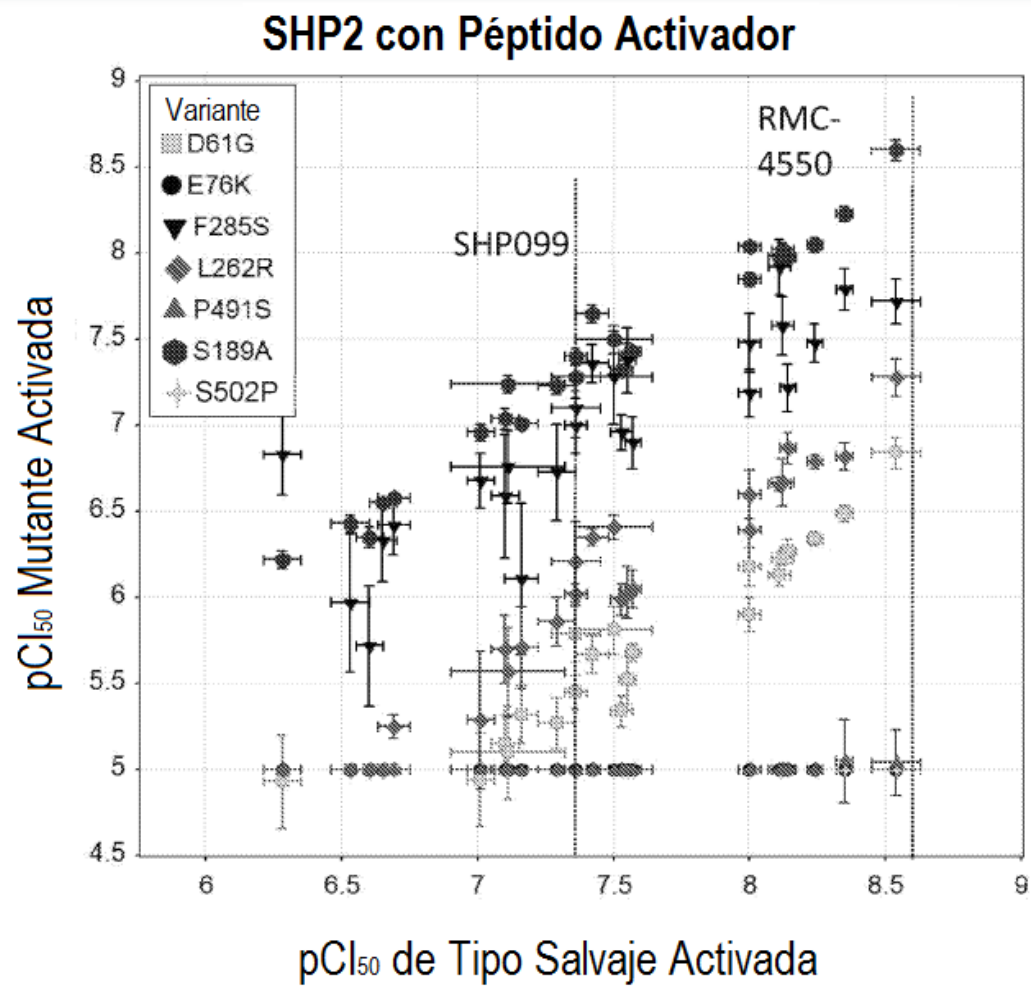


Figura 3

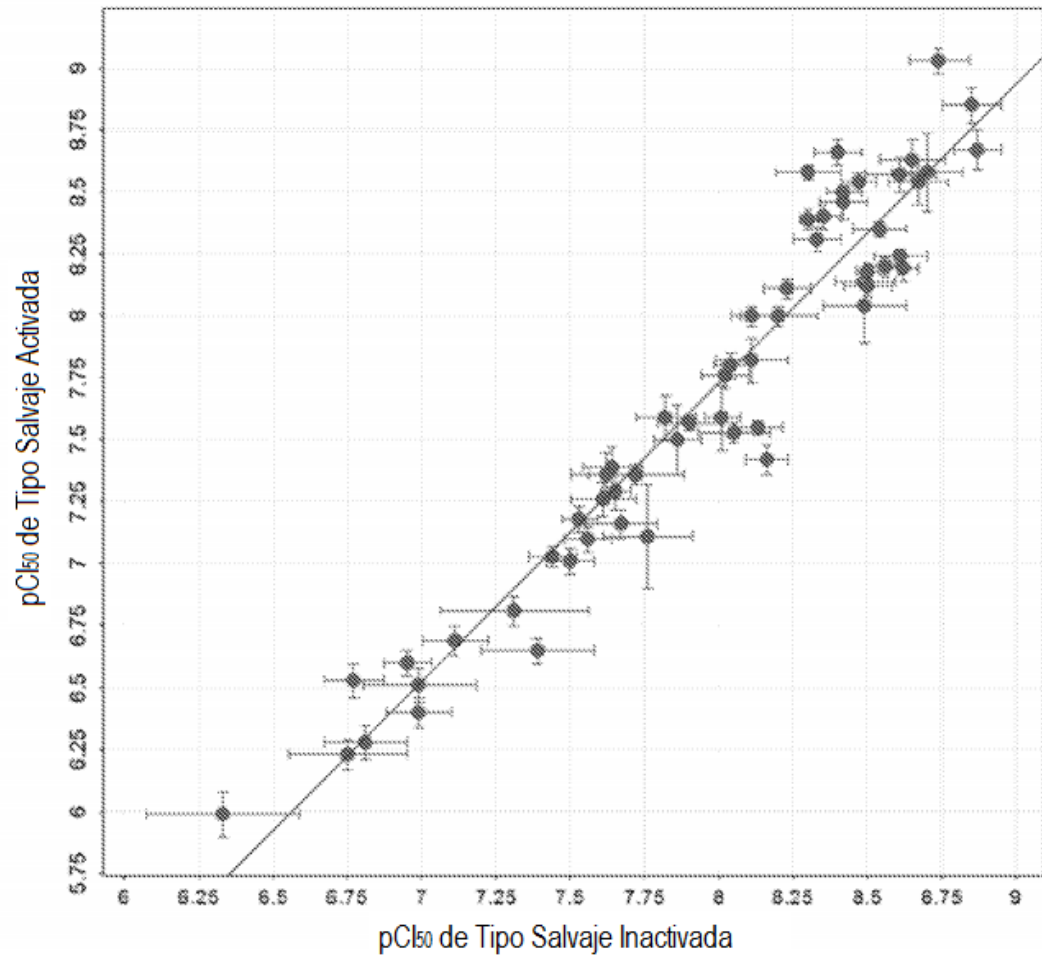
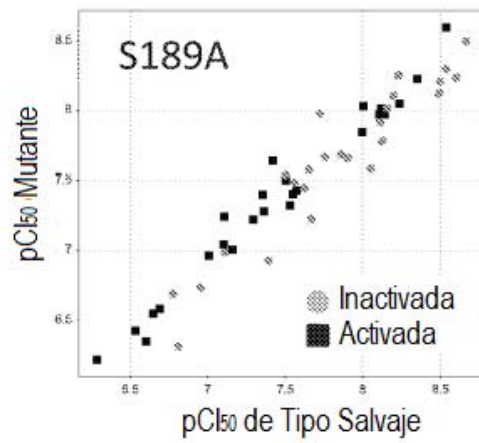
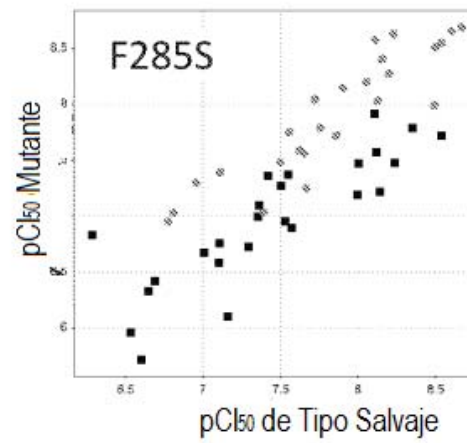
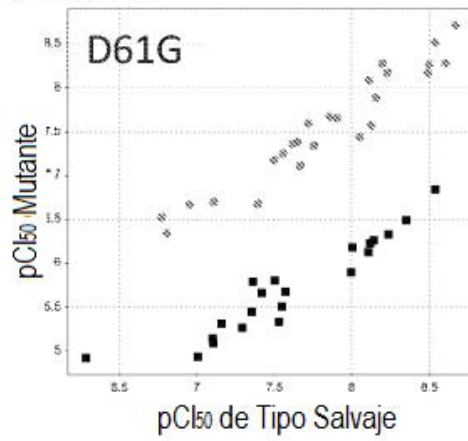
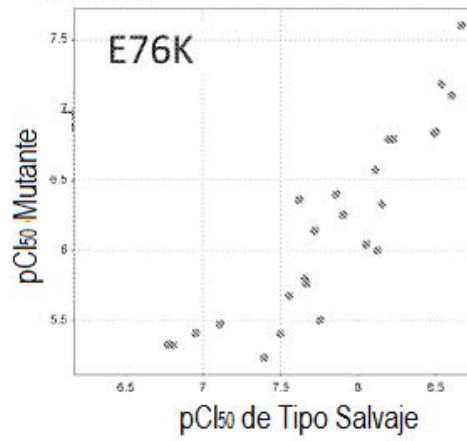
**Figura 4**

FIG. 5A**FIG. 5B****FIG. 5C****FIG. 5D****Figura 5**

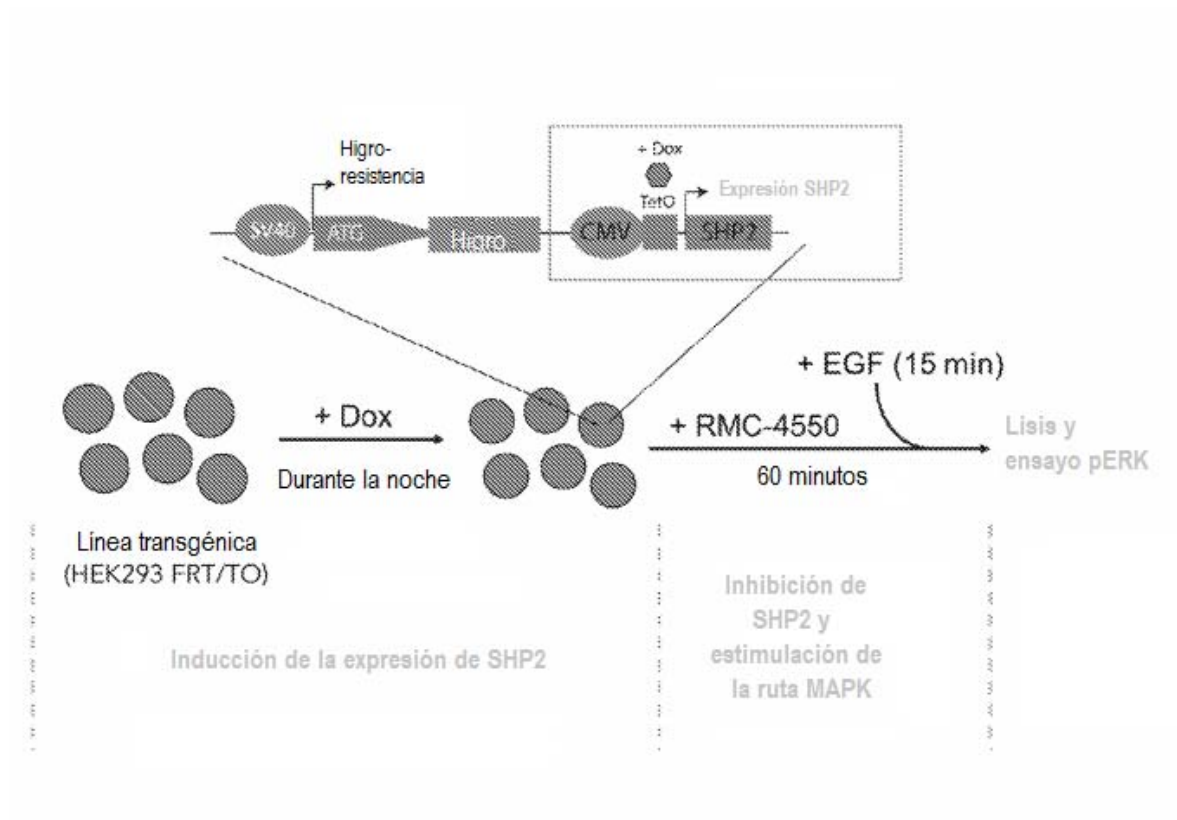


Figura 6

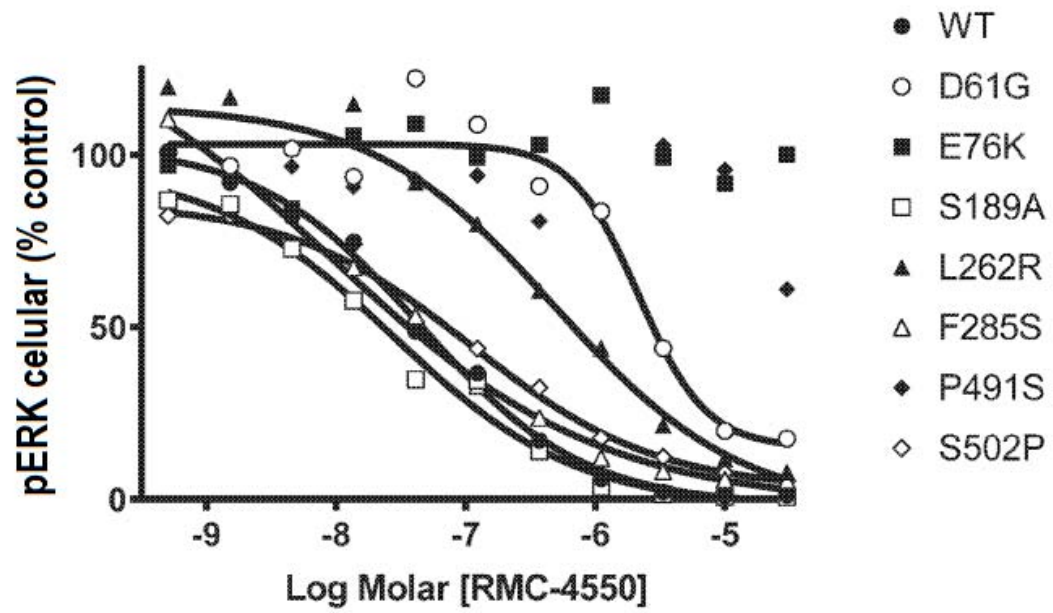


Figura 7

FIG. 8A

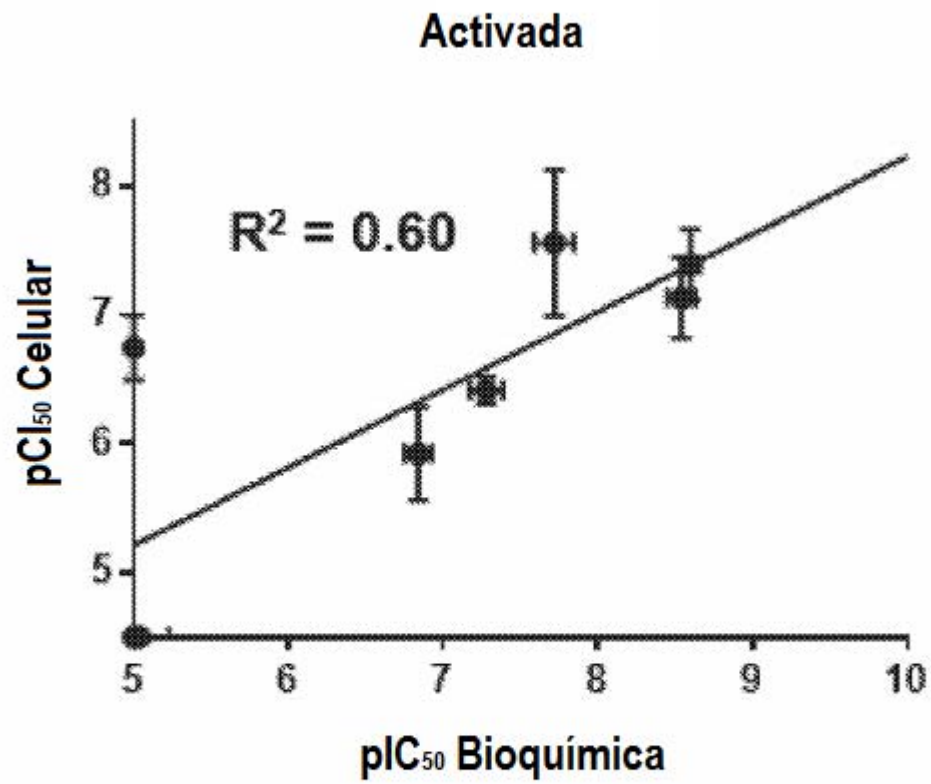


Figura 8

FIG. 8B

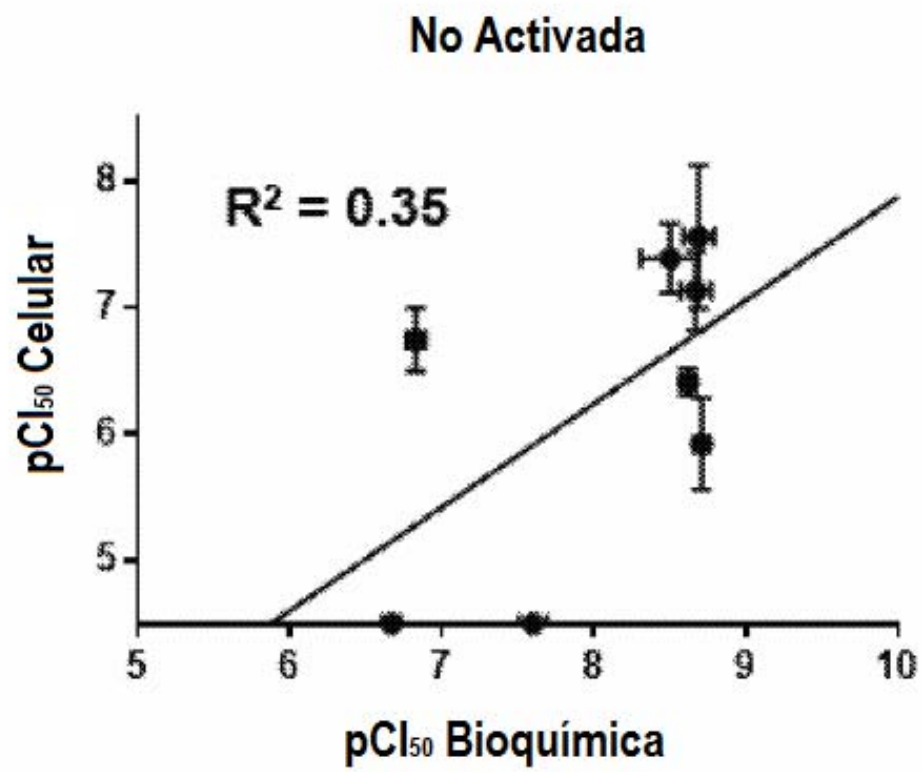


Figura 8 (continuación)