INHIBIDORES DE LISINA ACETILTRANSFERASA 6A (KAT6A) Y USOS DE LOS MISMOS

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

[0001] Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud Internacional Núm. PCT/CN2021/130956, presentada el 16 de noviembre de 2021, Solicitud Internacional Núm. PCT/CN2022/079709, presentada el 8 de marzo de 2022, y Solicitud Internacional Núm. PCT/CN2022/126722, presentada el 21 de octubre de 2022, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

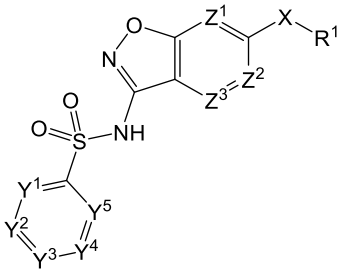
Antecedentes de la Invención

[0002] La lisina acetiltransferasa 6A (KAT6A) pertenece a la familia MYST de las acetiltransferasas y fue descubierta por primera vez hace aproximadamente 25 años. KAT6A controla los procesos celulares fundamentales, incluida la transcripción génica, la senescencia celular, el desarrollo del tabique o septo cardíaco, la diversidad de células T de memoria y el mantenimiento de células madre hematopoyéticas normales. La desregulación de la actividad de acetiltransferasa de KAT6A o la expresión aberrante de KAT6A se ha asociado con la función oncogénica en una cantidad de cánceres, que incluyen leucemia, glioma, carcinoma seroso endometrial y cáncer de mama. Como tal, los compuestos que

inhiben KAT6A son agentes potenciales para tratar una variedad de cánceres.

Breve Descripción de la Invención

[0003] En un aspecto descrito en la presente es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I);

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N; en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N;

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$, -O- y $-N(R^7)-$;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de

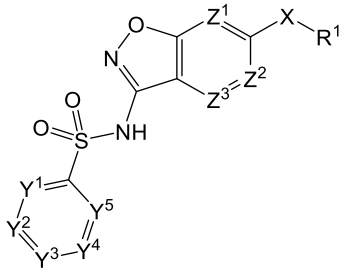
hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-10}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos

con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[0004] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



Fórmula (I');

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

X es -O- o -S-; o

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$ y $-N(R^7)-$, y en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo

y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

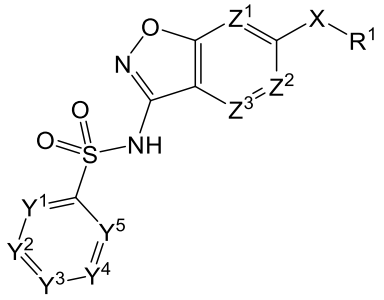
cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -

$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R$.

[0005] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I');

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

X es -O-;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

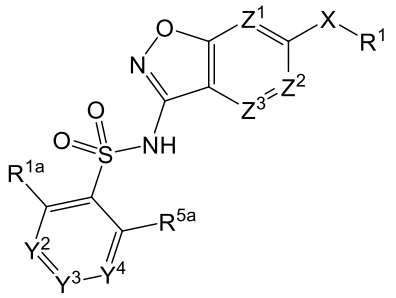
cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -

CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$CH_2S(O)_2R^{13}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-10}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$CH_2S(O)_2R^{13}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[0006] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



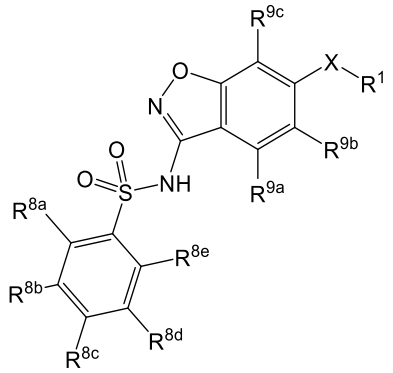
Fórmula (Ia).

[0007] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, se proporciona en la

presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es N; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es N; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es N. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[0008] En otro aspecto se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II);

en donde:

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-O-$ y $-N(R^7)-$;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos

seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, R^{9b} y R^{9c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^{9a} se selecciona de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{14}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -

$CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15C}, y en donde C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15d}; o R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo o C_{2-9}heteroarilo, en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo y C_{2-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e};

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo;

R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a}, cada R^{15b}, cada R^{15c}, cada R^{15d} y cada R^{15e} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

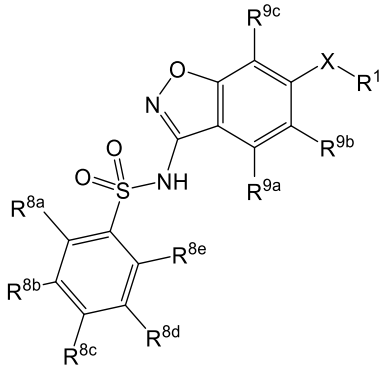
[0009] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} es hidrógeno. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es $-OR^{14}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde R^{14} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo o C_{2-9}heteroarilo, en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo y C_{2-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{2-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{2-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo.

[00010] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} se seleccionan

independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo y -OH. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} son hidrógeno. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es -O-.

[00011] En otro aspecto se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III);

en donde:

X se selecciona de -O- y -N(R^7)-;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-}

$_{6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, R^{9b} y R^{9c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^{9a} se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y $-OR^{14}$;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo

y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo;

R^{14} se selecciona de C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; y cada R^{15a} y cada R^{15b} se selecciona cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-}

$_{9}$heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[00012] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} es hidrógeno. En algunas

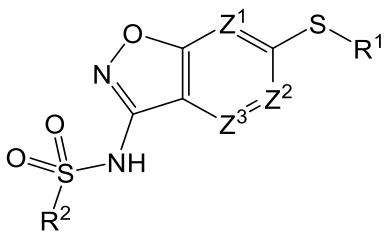
modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es $-OR^{14}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{14} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es $-OCH_3$.

[00013] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es -O-.

[00014] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en

la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} son hidrógeno.

[00015] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IV),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c};

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

o R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un C_{3-}

$_{6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo; en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados de R^{15e};

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

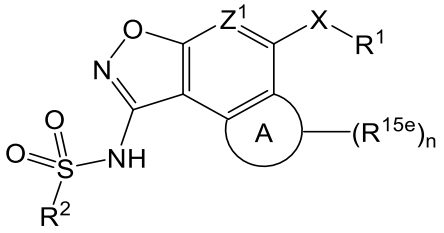
cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[00016] También se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (V),

en donde:

R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, -S-, -O- o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo A es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -

$CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo,

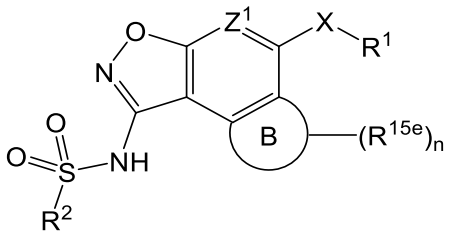
C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[00017] También se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VI),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-S-$, $-O-$ o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo B es C_{3-6}cicloalquilo, C_{6-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$

, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman

conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[00018] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I’), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo,

isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es piridinilo insustituido.

[00019] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo,

isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II) o (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es piridinilo insustituido.

[00020] En un aspecto, se describen en la presente compuestos de la Tabla 1A, Tabla 1B y Tabla 1C, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, se describe en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1A, Tabla 1B y Tabla 1C, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00021] En otro aspecto, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00022] En otro aspecto es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00023] En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de estómago, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal,

sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, malignidad hematológica, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

[00024] En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama positivo para ER, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (CRC), carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma de células renales (RCC), leucemia, linfoma o mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML) y linfoma no de Hodgkin.

[00025] En algunas modalidades, es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende

administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un tumor sólido con amplificación o sobreexpresión KAT6A/6B, o leucemia o tumor sólido con proteína de fusión KAT6A/6B resultante de la translocación cromosómica.

Incorporación por Referencia

[00026] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente por referencia al mismo grado como si cada publicación, solicitud o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individualmente que se va a incorporar por referencia.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

[00027] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de diversas modalidades. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la descripción se puede practicar sin estos detalles. En otros casos, las estructuras bien conocidas no se han mostrado o descrito en detalle para evitar complicar innecesariamente las descripciones de las modalidades. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la especificación y las reivindicaciones que siguen, la palabra "comprender" y variaciones de la misma,

tal como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no limitado a”. Además, los títulos proporcionados en la presente son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o significado de la invención reivindicada.

[00028] La referencia a lo largo de esta especificación a “algunas modalidades” o “una modalidad” significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluye en al menos una modalidad. De esta manera, las apariciones de las frases “en una modalidad” o “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma modalidad. Adicionalmente, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Además, como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. También se debe señalar que el término “o” generalmente se emplea en su sentido que incluye “y/o” a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

[00029] Los términos a continuación, como se usan en la presente, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

[00030] "oxo" se refiere a =O.

[00031] "Carboxilo" se refiere a -COOH.

[00032] "Ciano" se refiere a -CN.

[00033] "Alquilo" se refiere a un monoradical hidrocarburo saturado de cadena recta o cadena ramificada que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tal como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparece en la presente, un intervalo numérico tal como "C_1-C_6 alquilo" o "C_1-$_6$alquilo", significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa un intervalo numérico. En algunas modalidades, el alquilo es un C_1-$_{10}$alquilo. En algunas modalidades, el alquilo es un C_1-$_6$alquilo. En algunas modalidades, el alquilo es un C_1-

$_{5}$alquilo. En algunas modalidades, el alquilo es un C_1-$_{4}$alquilo. En algunas modalidades, el alquilo es un C_1-$_{3}$alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00034] "Alquenilo" se refiere a un monoradical hidrocarburo de cadena recta o cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* aproximadamente los dobles enlaces, y se debe entender que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo ($-CH=CH_2$), 1-propenilo ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenilo [$-C(CH_3)=CH_2$], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparece en la presente, un intervalo numérico tal como "C_2-C_6 alquenilo" o "C_2-$_{6}$alquenilo", significa que el grupo

alquenilo puede consistir de 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" donde no se designa un intervalo numérico. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00035] "Alquinilo" se refiere a un monoradical hidrocarburo de cadena recta o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparece en la presente, un intervalo numérico tal como "C_2-C_6 alquinilo" o "C_{2-6}alquinilo", significa que el grupo alquinilo puede

consistir de 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" donde no se designa un intervalo numérico. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquinilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00036] "Alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -

NH_2 o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alquileno está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00037] "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el alcoxi está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el alcoxi está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el alcoxi está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00038] "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende de 6 a 30 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusionan con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, el arilo se une a través de un átomo de anillo aromático) o puenteados. En algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 a 10 miembros. En

algunas modalidades, el arilo es un arilo de 6 miembros (fenilo). Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de los sistemas de anillo de hidrocarburo de antrileno, naftileno, fenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un arilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, $-CF_3$, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el arilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00039] "Cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico parcial o completamente saturado, que puede incluir sistemas de anillo fusionados (cuando se fusionan con un anillo de arilo o heteroarilo, el cicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático), espiro o puenteados. En algunas modalidades, el

cicloalquilo está completamente saturado. Los cicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilos que tienen de tres a quince átomos de carbono (C_3-C_{15} cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_{15} cicloalquenilo), de tres a diez átomos de carbono (C_3-C_{10} cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_{10} cicloalquenilo), de tres a ocho átomos de carbono (C_3-C_8 cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_8 cicloalquenilo), de tres a seis átomos de carbono (C_3-C_6 cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_6 cicloalquenilo), de tres a cinco átomos de carbono (C_3-C_5 cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_5 cicloalquenilo), o de tres a cuatro átomos de carbono (C_3-C_4 cicloalquilo completamente saturado o C_3-C_4 cicloalquenilo). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo completamente saturado de 3 a 10 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo completamente saturado de 3 a 6 miembros o un cicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo completamente saturado de 5 a 6 miembros o un cicloalquenilo de 5 a 6 miembros. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina,

trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano y biciclo[3.3.2]decano y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. Los cicloalquilos parcialmente saturados incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un cicloalquilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, un cicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, un cicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, $-CF_3$, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00040] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo. En algunas modalidades, el halógeno es fluoro o cloro. En algunas modalidades, el halógeno es fluoro.

[00041] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, *por ejemplo*, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo,

triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[00042] "Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más hidroxilos. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con un hidroxilo. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos o tres hidroxilos. El hidroxialquilo incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo. En algunas modalidades, el hidroxialquilo es hidroximetilo.

[00043] "Aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por una o más aminas. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con una amina. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con una, dos o tres aminas. El aminoalquilo incluye, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminopentilo. En algunas modalidades, el aminoalquilo es aminometilo.

[00044] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan de un átomo que no es carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo)-), azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un C_1-C_6

heteroalquilo en donde el heteroalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y uno o más átomos que no son carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo)-), azufre, fósforo o combinaciones de los mismos en donde el heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. Los ejemplos de este heteroalquilo son, por ejemplo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heteroalquilo está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, un heteroalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, un heteroalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, $-CF_3$, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el heteroalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00045] "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo parcial o totalmente saturado de 3 a 24 miembros que comprende de 2 a 23 átomos de carbono y de uno a 8 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre. En algunas

modalidades, el heterocicloalquilo está completamente saturado. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende de uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende uno o dos nitrógenos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende un nitrógeno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende un nitrógeno y un oxígeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusiona con un anillo de arilo o heteroarilo, el heterocicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático), espiro o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterocicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterocicloalquilos que tienen de dos a quince átomos de carbono (C_2-C_{15} heterocicloalquilo completamente

saturado o C_2-C_{15} heterocicloalquenilo), de dos a diez átomos de carbono (C_2-C_{10} heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_{10} heterocicloalquenilo), de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8 heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_8 heterocicloalquenilo), de dos a siete átomos de carbono (C_2-C_7 heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_7 heterocicloalquenilo), de dos a seis átomos de carbono (C_2-C_6 heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_7 heterocicloalquenilo), de dos a cinco átomos de carbono (C_2-C_5 heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_5 heterocicloalquenilo), o de dos a cuatro átomos de carbono (C_2-C_4 heterocicloalquilo completamente saturado o C_2-C_4 heterocicloalquenilo). Ejemplos de estos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilo, 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilo, metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo,

y 2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo. El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, que incluyen pero no se limita a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Se entiende que cuando se hace referencia al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluidos los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir, átomos esqueléticos del anillo de heterocicloalquilo). En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo completamente saturado de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo completamente saturado de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo completamente saturado de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo completamente saturado de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo completamente saturado de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 7 miembros. En algunas

modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe a continuación, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, $-CF_3$, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00046] "Heteroarilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y al menos un anillo aromático. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de

nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende de uno a tres nitrógenos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende uno o dos nitrógenos. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende un nitrógeno. El radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados (cuando se fusionan con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, el heteroarilo se une a través de un átomo de anillo aromático) o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo,

benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir., tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y similares. En algunas modalidades, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, -COOH, COOMe, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-NH_2$ o $-NO_2$. En algunas modalidades, el heteroarilo está

opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF_3, -OH u -OMe. En algunas modalidades, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

[00047] El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede presentarse o no, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido" como se definió anteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede ser insustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-CF_2CF_3$), mono-sustituido (por ejemplo, $-CH_2CH_2F$) o sustituido a un nivel en cualquier lugar entre completamente sustituido y mono-sustituido (por ejemplo, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$, etc.). Se entenderá por aquellos expertos en la técnica con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que estos grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estérilmente impracticable y/o sintéticamente inviable. Por lo tanto, se debe entender que cualquier sustituyente descrito generalmente tiene un peso molecular máximo de aproximadamente 1000 daltons y, más habitualmente, hasta aproximadamente 500 daltons.

[00048] Una "cantidad efectiva" o "cantidad

terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto administrado a un sujeto mamífero, ya sea como una dosis individual o como parte de una serie de dosis, que es efectiva para producir un efecto terapéutico deseado.

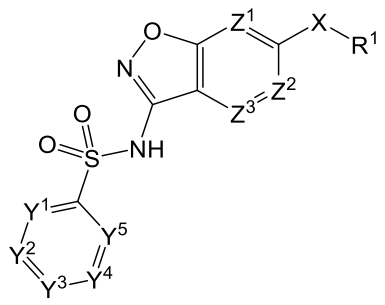
[00049] El "tratamiento" de un individuo (por ejemplo, un mamífero, tal como un humano) o una célula es cualquier tipo de intervención usada en un intento de alterar el curso natural del individuo o célula. En algunas modalidades, el tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica, después del inicio de un evento patológico o contacto con un agente etiológico e incluye estabilización de la condición (por ejemplo, la condición no empeora) o alivio de la condición.

Compuestos

[00050] En la presente se describen compuestos de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que son inhibidores de KAT6A y útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de KAT6A. En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, son útiles en el tratamiento del cáncer.

[00051] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I);

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N; en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N;

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$, -O- y $-N(R^7)-$;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[00052] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es N.

[00053] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N.

[00054] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es CR^{3a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es N.

[00055] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es N.

[00056] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, Y^5 es CR^{5a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^5 es N.

[00057] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a} e Y^5 es CR^{5a}.

[00058] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a} y R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, y R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, y R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$, y R^{10} es $-CH_3$.

[00059] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, Z^1 es CR^{1b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N.

[00060] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^2 es CR^{2b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^2 es N.

[00061] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es N.

[00062] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, entre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3, solo Y^2 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo

uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de $-O-C_{1-6}$alquilo y $-O-C_{1-6}$haloalquilo. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OCH_3$.

[00063] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[00064] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1

es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[00065] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es N; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es N.

[00066] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a},

R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$, R^{10} es C_{1-6}alquilo que está sustituido con uno, dos o tres halógenos.

[00067] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas R^{1a} es $-OCF_3$.

[00068] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3

halógenos. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[00069] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, son C_{2-9}heterocicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquenilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquinilo.

[00070] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{4a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[00071] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{5a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo u -OR^{10}. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es $-OCH_3$.

[00072] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno. En algunas

modalidades, R^{1b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[00073] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{2b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[00074] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_3$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_2F$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCF_3$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCHF_2$. En algunas

modalidades, R^{3b} es $-OCH_2CF_3$.

[00075] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo y -OH. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} son hidrógeno.

[00076] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-.

[00077] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es C_{1-6}alquilo.

[00078] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En

algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[00079] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo,

imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo,

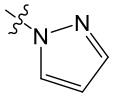
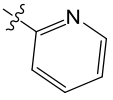
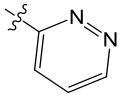
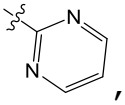
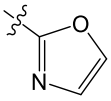
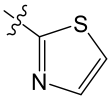
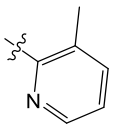
piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

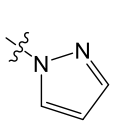
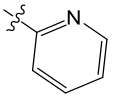
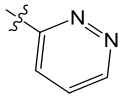
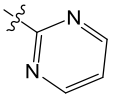
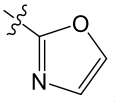
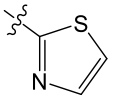
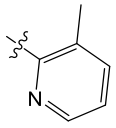
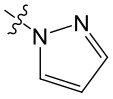
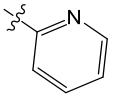
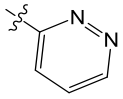
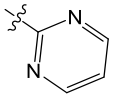
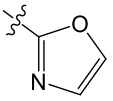
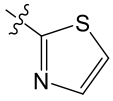
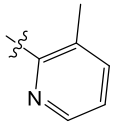
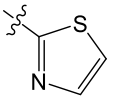
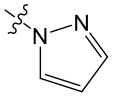
[00080] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y

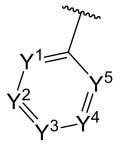
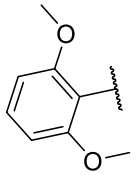
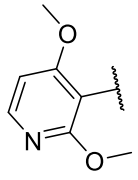
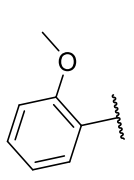
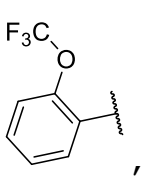
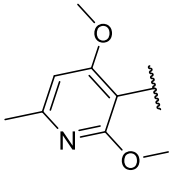
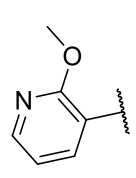
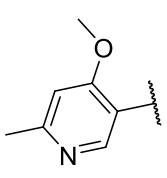
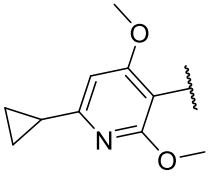
$-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

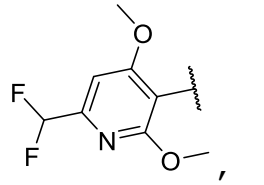
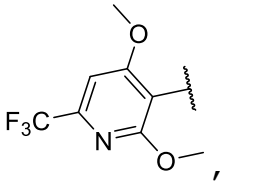
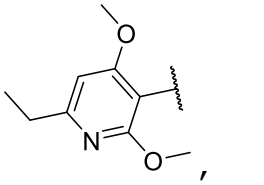
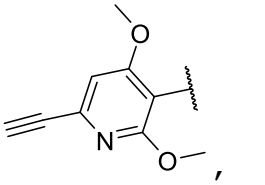
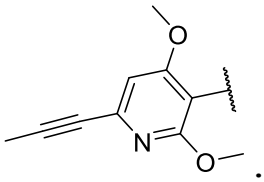
[00081] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es imidazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es isoxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es oxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es tiazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirimidinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridazinilo insustituido.

[00082] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de

 ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  o  .

[00083] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  se selecciona da  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,





y

.

[00084] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CF_3$.

[00085] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades

de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es C_{1-6}alquilo.

[00086] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es C_{1-6}alquilo.

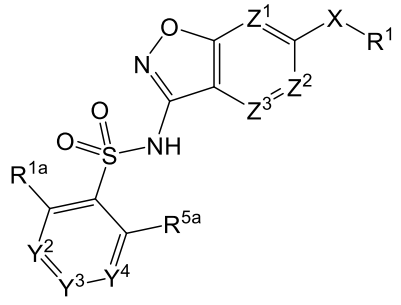
[00087] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00088] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o -

$N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[00089] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo u $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo u $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente $-OR^{10}$.

[00090] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (Ia);

en donde:

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N; en donde al menos uno de Y^2, Y^3, Y^4, Z^1, Z^2 y Z^3 es N;

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$, -O- y $-N(R^7)-$;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[00091] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$, y R^{10} es $-CH_3$.

[00092] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[00093] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N.

[00094] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es CR^{3a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es N.

[00095] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es N.

[00096] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de

la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[00097] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es N; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es N.

[00098] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N.

[00099] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^2 es CR^{2b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo, Z^2 es N.

[000100] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es N.

[000101] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, entre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3, solo Y^2 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de $-O-C_{1-6}$alquilo y $-O-C_{1-6}$haloalquilo. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OCH_3$.

[000102] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$, R^{10} es C_{1-6}alquilo que está sustituido con uno, dos o tres halógenos.

[000103] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alquilo. En algunas

modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas R^{1a} es $-OCF_3$.

[000104] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[000105] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, son C_{2-9}heterocicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En algunas

modalidades, R^{3a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquenilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquinilo.

[000106] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{4a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[000107] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{5a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En

algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es $-OCH_3$.

[000108] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000109] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{2b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000110] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3

halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_3$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_2F$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCF_3$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_2CF_3$.

[000111] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo y -OH. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} son hidrógeno.

[000112] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-.

[000113] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es C_{1-6}alquilo.

[000114] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[000115] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo,

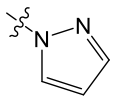
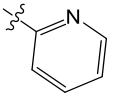
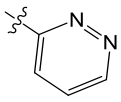
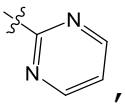
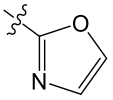
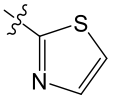
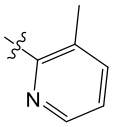
piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

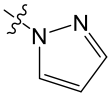
[000116] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y

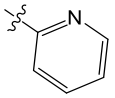
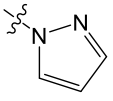
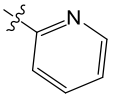
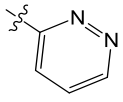
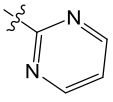
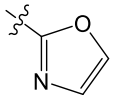
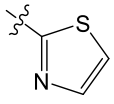
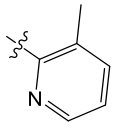
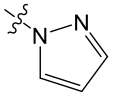
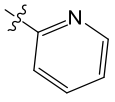
piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

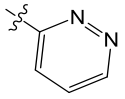
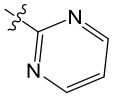
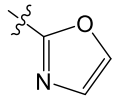
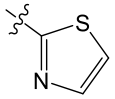
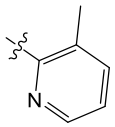
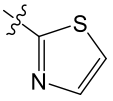
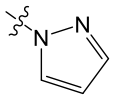
[000117] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo

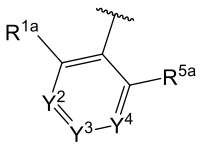
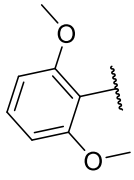
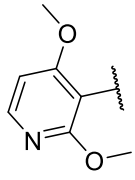
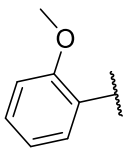
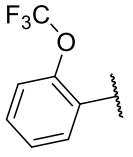
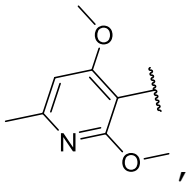
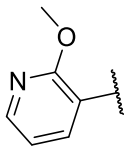
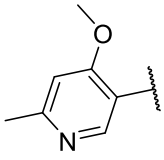
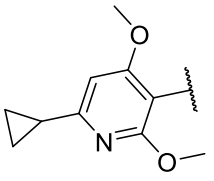
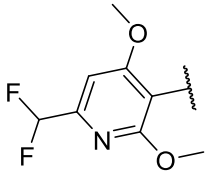
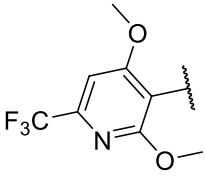
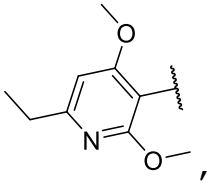
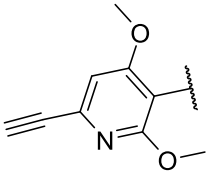
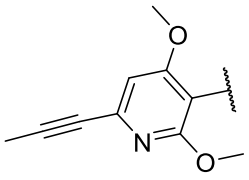
seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es imidazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es isoxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es oxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es tiazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirimidinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridazinilo insustituido.

[000118] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[000119] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es  .

[000120] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es

 . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  o  .

[000121] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[000122] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CF_3$.

[000123] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es C_{1-6}alquilo.

[000124] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es C_{1-6}alquilo.

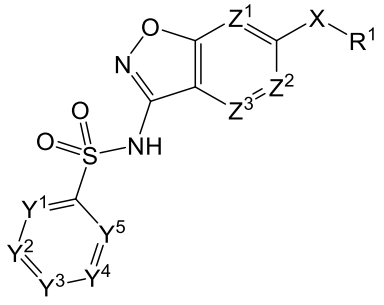
[000125] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000126] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{15a}, cada R^{15b}, y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000127] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (Ia), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente $-OR^{10}$.

[000128] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I');

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

X es -O- o -S-; o

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$ y $-N(R^7)-$, en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-}

$_{6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^{6} y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^{7} se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos

seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

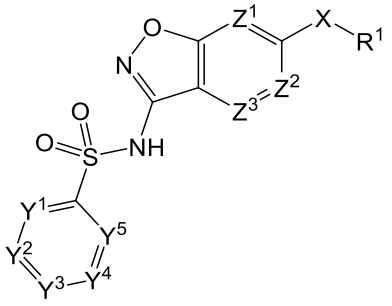
cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[000129] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, X es -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -S-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O- o -S-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -$C(R^6)(R^{6a})$-, en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -$N(R^7)$-, en donde al menos uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N.

[000130] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I');

en donde:

Y^1 es CR^{1a} o N;

Y^2 es CR^{2a} o N;

Y^3 es CR^{3a} o N;

Y^4 es CR^{4a} o N;

Y^5 es CR^{5a} o N;

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

X es -O- ;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo

y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -

$C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[000131] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I') tiene una estructura de la Fórmula (Ia).

[000132] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -S-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$.

[000133] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es N.

[000134] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N.

[000135] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es CR^{3a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^3 es N.

[000136] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^4 es N.

[000137] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^5 es CR^{5a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^5 es N.

[000138] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a} e Y^5 es CR^{5a}.

[000139] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a} y R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, y R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, y R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}, Y^5 es CR^{5a}, R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$, y R^{10} es $-CH_3$.

[000140] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[000141] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es N; e Y^4 es CR^{4a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^5 es CR^{5a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; e Y^4 es CR^{4a}.

[000142] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es N; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es N.

[000143] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es N.

[000144] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^2 es CR^{2b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^2 es N.

[000145] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^3 es N.

[000146] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es CR^{2a}; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Y^1 es CR^{1a}; Y^2 es N; Y^3 es CR^{3a}; Y^4 es CR^{4a}; Y^5 es CR^{5a}; Z^1 es CR^{1b}; Z^2 es CR^{2b}; y Z^3 es CR^{3b}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, entre Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3, solo Y^2 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo uno de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2 y Z^3 es N. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de $-O-C_{1-6}$alquilo y $-O-C_{1-6}$haloalquilo. En algunas modalidades, cuando Y^2 es N, entonces R^{1a} y R^{5a} son $-OCH_3$.

[000147] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} y R^{2b} son hidrógeno, R^{3b} es $-OR^{10}$, R^{10} es C_{1-6}alquilo que está sustituido con uno, dos o tres halógenos.

[000148] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{1a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas R^{1a} es $-OCF_3$.

[000149] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el

alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{2a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[000150] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, son C_{2-9}heterocicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquenilo. En algunas modalidades, R^{3a} es C_{2-6}alquinilo.

[000151] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, R^{4a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{4a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{4a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

[000152] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{5a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{5a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{5a} es $-OCH_3$.

[000153] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

En algunas modalidades, R^{1b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000154] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{2b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{2b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{1b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000155] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{3b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{3b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{3b} es C_{1-3}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_3$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_2F$. En algunas modalidades, R^{3b} es -

OCF_3. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCHF_2$. En algunas modalidades, R^{3b} es $-OCH_2CF_3$.

[000156] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo y -OH. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} son hidrógeno.

[000157] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-.

[000158] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es C_{1-6}alquilo.

[000159] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[000160] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo,

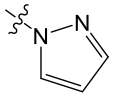
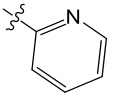
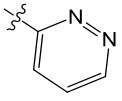
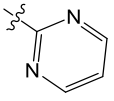
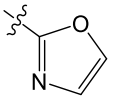
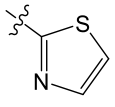
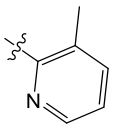
imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

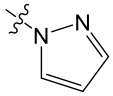
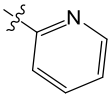
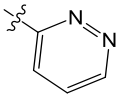
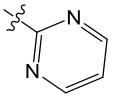
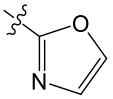
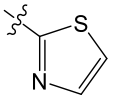
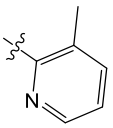
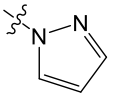
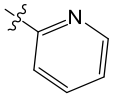
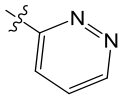
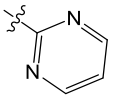
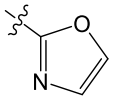
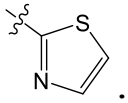
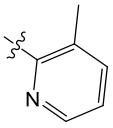
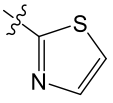
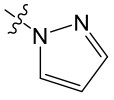
[000161] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona

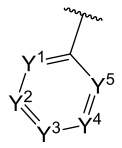
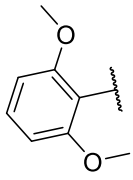
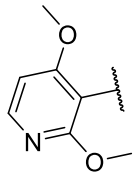
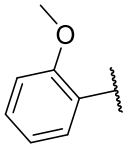
independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

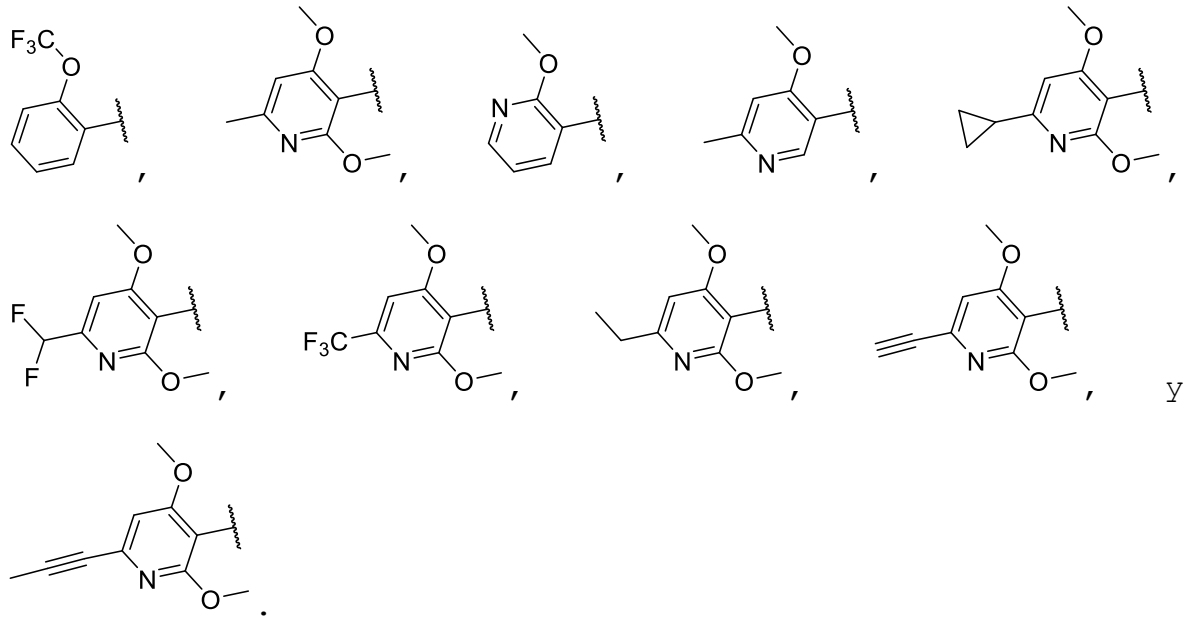
[000162] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es imidazolilo

insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es isoxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es oxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es tiazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirimidinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridazinilo insustituido.

[000163] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  o  .

[000164] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  se selecciona de  ,  ,  ,



[000165] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CF_3$.

[000166] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es C_{1-6}alquilo.

[000167] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es C_{1-6}alquilo.

[000168] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000169] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas

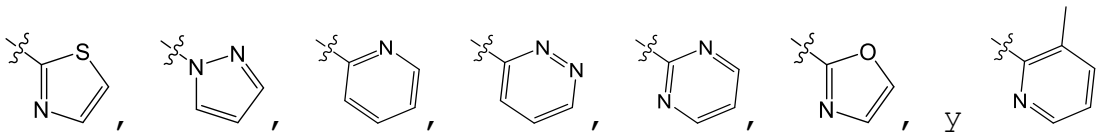
modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000170] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-}

$_{10}$cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I'), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente -OR^{10}.

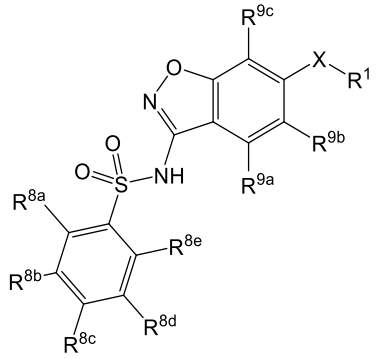
[000171] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, Z^1 es CR^{1b}, Z^2 es CR^{2b}, Z^3 es CR^{3b}, cada R^{1a} y cada R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y -OR^{10}, y cada R^{2a}, cada R^{3a}, cada R^{4a}, cada R^{1b}, cada R^{2b} y cada R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y -OR^{10}, en donde R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo,, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo

y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de



. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (I), (I') o (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000172] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II);

en donde:

X se selecciona de $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-O-$ y $-N(R^7)-$;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de

hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, R^{9b} y R^{9c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^{9a} se selecciona de C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{14}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15c}, y en donde C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos

seleccionados de R^{15d}; o R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo o C_{2-9}heteroarilo, en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo y C_{2-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e};

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo;

R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo; y

cada R^{15a}, cada R^{15b}, cada R^{15c}, cada R^{15d} y cada R^{15e} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos

con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[000173] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$ y R^{10} es $-CH_3$.

[000174] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, R^{8a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8a} es $-OCF_3$.

[000175] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8e} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8e} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8e} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8e} es $-OCH_3$.

[000176] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En

algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} son hidrógeno.

[000177] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8b} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8b} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos.

[000178] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, son C_{2-9}heterocicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{2-6}alquenilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{2-6}alquinilo.

[000179] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8d} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8d} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8d} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8d} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8d} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos.

[000180] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{9c} es hidrógeno. En algunas

modalidades, R^{9c} es halógeno. En algunas modalidades, R^{9c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{9c} es C_{1-6}haloalquilo.

[000181] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es $-CH_3$.

[000182] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{9b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{9b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{9b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{9b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000183] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es $-CF_3$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es $-CHF_2$.

[000184] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{3-6}cicloalquilo que está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15c}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{3-6}cicloalquilo que está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15c} y cada R^{15c} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{3-6}cicloalquilo que está sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15c} y cada R^{15c} es halógeno.

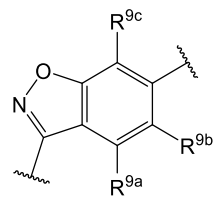
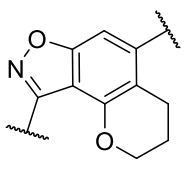
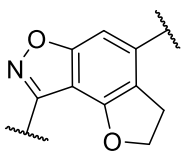
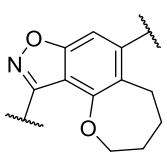
[000185] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, o $-OR^{14}$. En

algunas modalidades, R^{9a} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o -O-C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} es -O-C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} es -O-C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} es $-OCH_2F$.

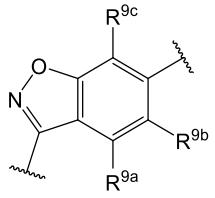
[000186] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo o C_{2-9}heteroarilo, en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo y C_{2-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{2-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15e}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un C_{2-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo.En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CF_3$.

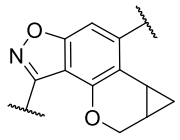
[000187] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un anillo de 5 a 7 miembros. En algunas modalidades, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un anillo de 6 miembros En algunas modalidades, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un heterocicloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un anillo que contiene 1 o 2 de oxígeno y 0-2 de nitrógeno. En algunas modalidades, R^{9a} y R^{9b} se combinan para formar un anillo que contiene 1 oxígeno.

[000188] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es  ,  ,  , o  . En

algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



es



.

[000189] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es C_{1-6}alquilo.

[000190] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es C_{1-6}alquilo.

[000191] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo.

[000192] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} es hidrógeno, C_{1-6}haloalquilo, o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{14} es hidrógeno o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{14} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{14} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{14} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{14} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{14} es $-CF_3$.

[000193] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000194] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente $-OR^{10}$.

[000195] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo y -OH. En algunas modalidades de un

compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ y R^6 y R^{6a} son hidrógeno.

[000196] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-.

[000197] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es C_{1-6}alquilo.

[000198] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es

heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[000199] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo,

tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo que están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

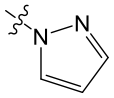
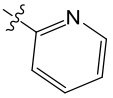
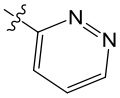
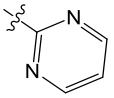
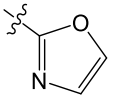
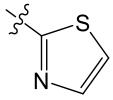
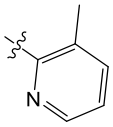
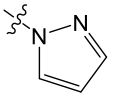
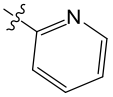
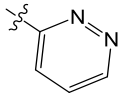
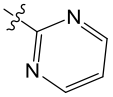
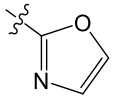
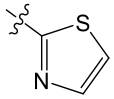
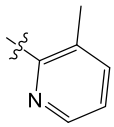
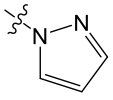
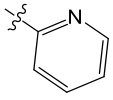
[000200] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo,

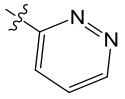
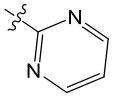
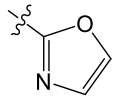
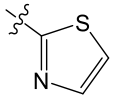
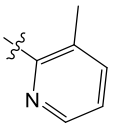
imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

[000201] En algunas modalidades de un compuesto de la

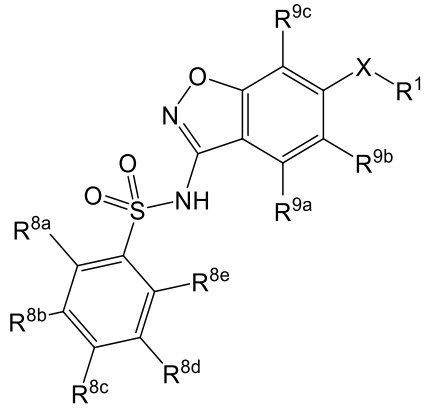
Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es imidazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es isoxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es oxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es tiazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirimidinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridazinilo insustituido.

[000202] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es

 . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

[000203] En algunas modalidades se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III);

en donde:

X se selecciona de -O- y -N(R^7)-;

R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, R^{9b} y R^{9c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

R^{9a} se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y $-OR^{14}$;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-}

$_{6}$alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo;

R^{14} se selecciona de C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo; y

cada R^{15a} y cada R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -

$C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$.

[000204] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} se seleccionan independientemente de hidrógeno y $-OR^{10}$. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$ y R^{10} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} y R^{8e} son $-OR^{10}$ y R^{10} es $-CH_3$.

[000205] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8a} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8a} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8a} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8a} es $-OCF_3$.

[000206] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8e} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8e} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde

el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8e} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8e} es C_{1-3}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{8e} es $-OCH_3$.

[000207] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R^{9c} son hidrógeno.

[000208] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8b} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8b} es

C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos.

[000209] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, son C_{2-9}heterocicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde el C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo. En algunas modalidades, R^{8c} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{2-6}alquenilo. En algunas modalidades, R^{8c} es C_{2-6}alquinilo.

[000210] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{8d} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades, R^{8d} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{1-6}alcoxilo, en donde

el alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. En algunas modalidades, R^{8d} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{8d} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{8d} es C_{1-6}alcoxilo, en donde el alcoxilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos.

[000211] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9c} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{9c} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{9c} es halógeno. En algunas modalidades, R^{9c} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{9c} es C_{1-6}haloalquilo.

[000212] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} se selecciona de hidrógeno, halógeno y C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo, R^{9b} es $-CH_3$.

[000213] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}. En algunas modalidades, R^{9b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{9b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{9b} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{9b} es C_{1-6}haloalquilo.

[000214] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es $-CH_3$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es $-OR^{14}$ y R^{14} es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{9a} es $-OCH_2F$.

[000215] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, o $-OR^{14}$. En algunas modalidades, R^{9a} es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}cicloalquilo o C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^{9a} es C_{1-}

$_{6}$alcoxilo. En algunas modalidades, R^{9a} es C_{1-3}alcoxilo.

[000216] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9a} es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es -O-.

[000217] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, X es $-N(R^7)-$ y R^7 es C_{1-6}alquilo.

[000218] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o C_{3-6}cicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo y C_{3-6}cicloalquilo están opcionalmente

sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2F$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R^{10} es $-CF_3$.

[000219] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{11} es C_{1-6}alquilo.

[000220] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo y C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} es C_{1-6}alquilo.

[000221] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}halaoalquilo, C_{1-6}alquilo o C_{3-}

$_{6}$cicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{13} es C_{1-6}halaoalquilo.

[000222] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} es C_{1-6}alquilo o C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{14} es C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades, R^{14} es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{14} es $-CH_3$.

[000223] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o -

$N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000224] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), cada R^{15a} y cada R^{15b} son independientemente $-OR^{10}$.

[000225] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la

Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[000226] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de

pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo,

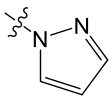
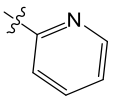
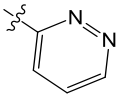
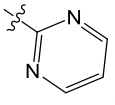
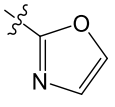
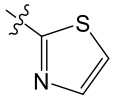
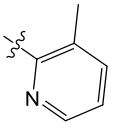
piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

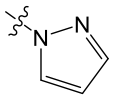
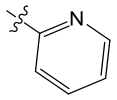
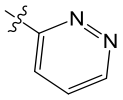
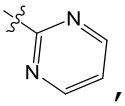
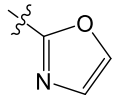
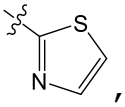
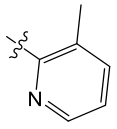
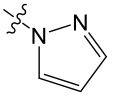
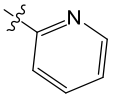
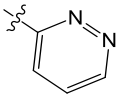
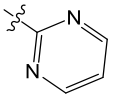
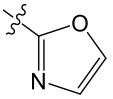
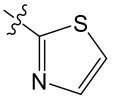
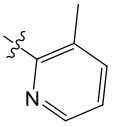
[000227] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-}

$_{6}$alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

[000228] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo y piridinilo están insustituidos. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1

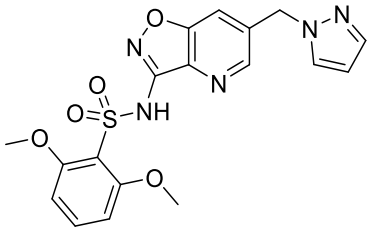
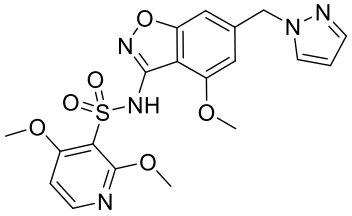
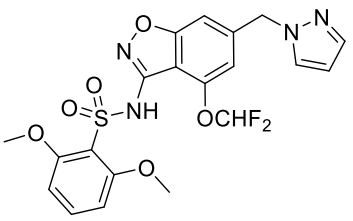
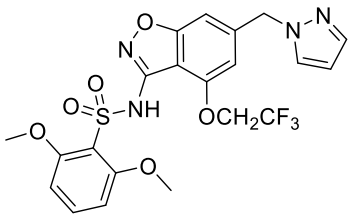
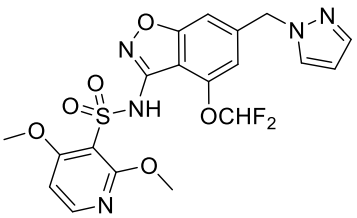
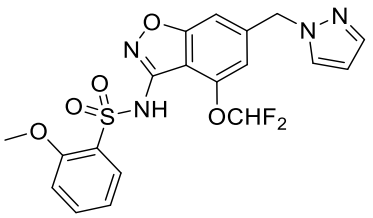
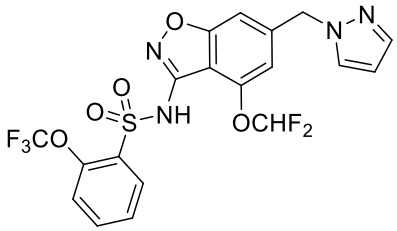
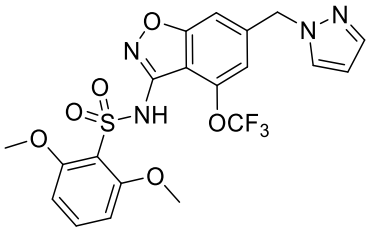
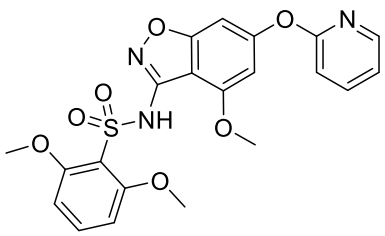
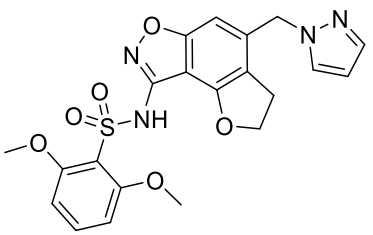
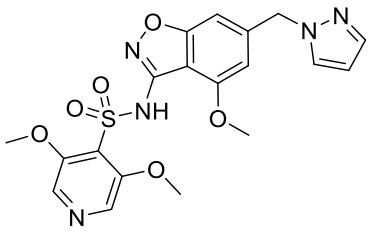
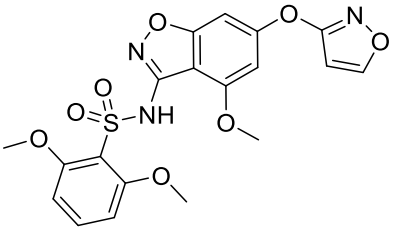
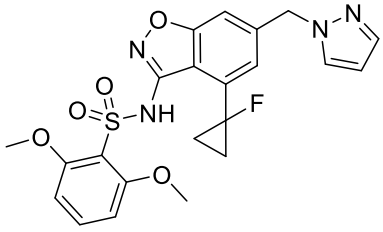
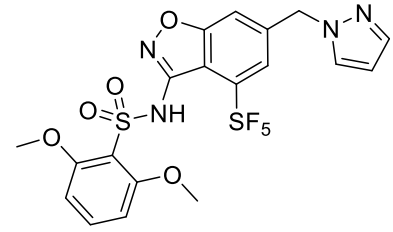
es imidazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es isoxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es oxazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es tiazolilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es pirimidinilo insustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es piridazinilo insustituido.

[000229] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

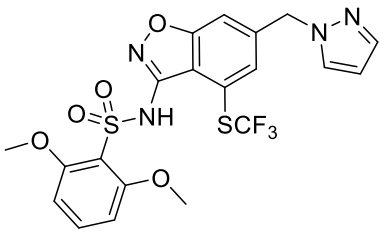
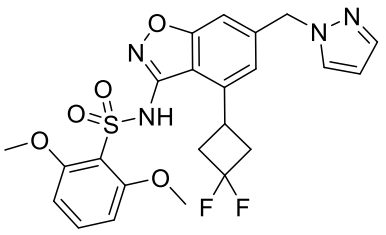
[000230] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en la presente. A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de los mismos son elegidos por un experto en el campo para proporcionar porciones y compuestos estables.

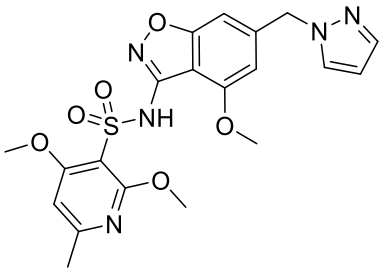
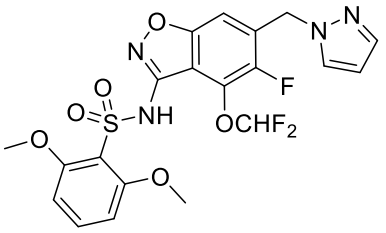
[000231] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

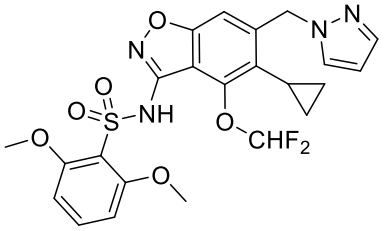
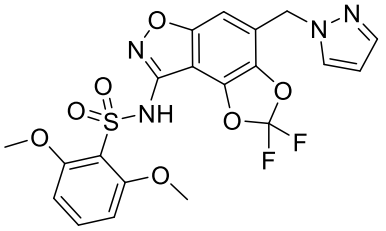

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

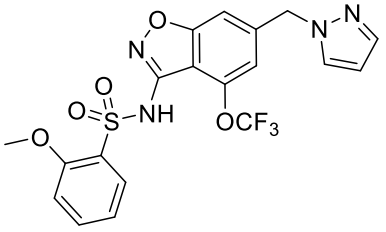
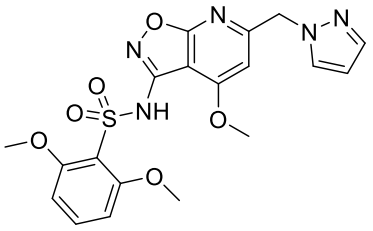
,

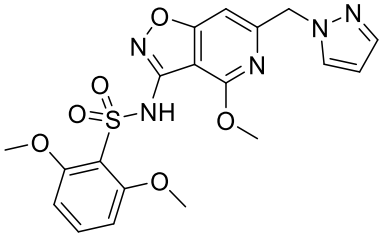
,


,

,

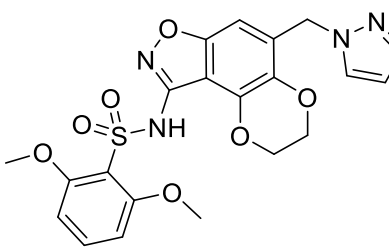
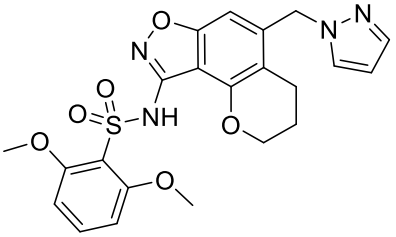

,

,


,

,


,

,

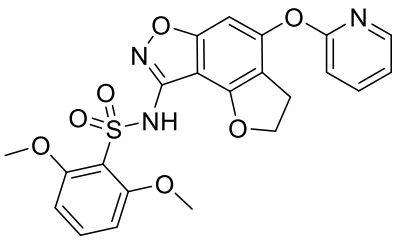

,

,


,

,

,

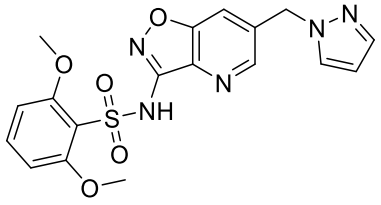
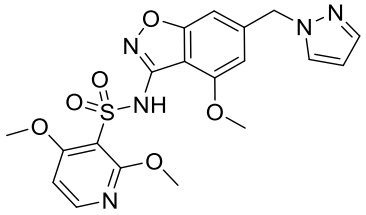
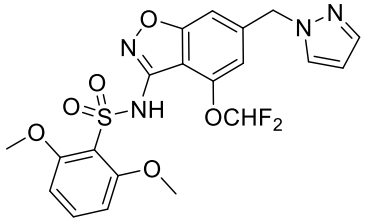
,
y

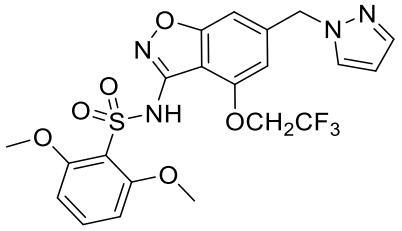
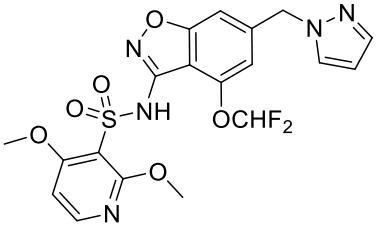
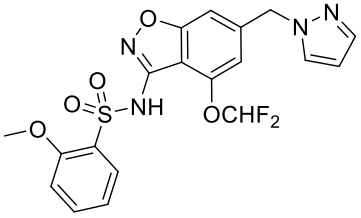
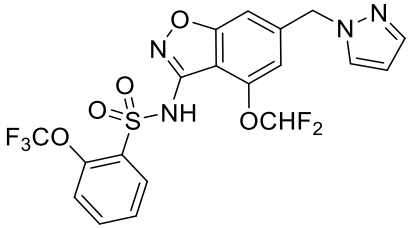
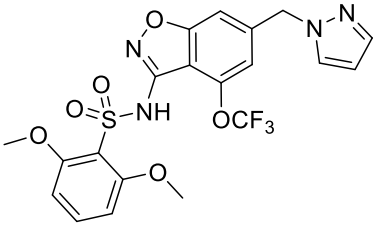
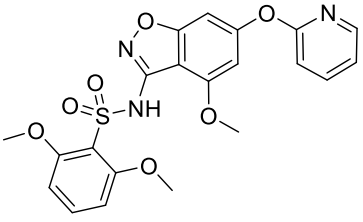


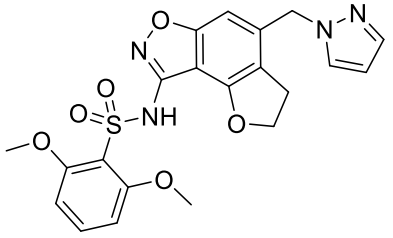
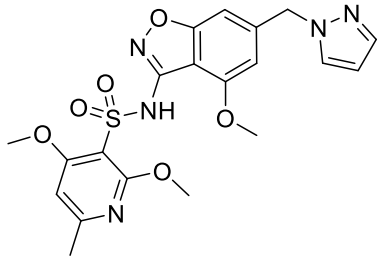
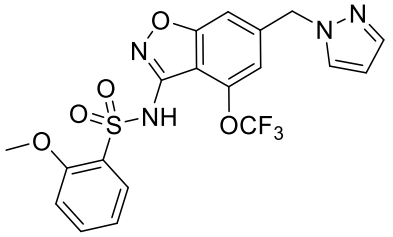
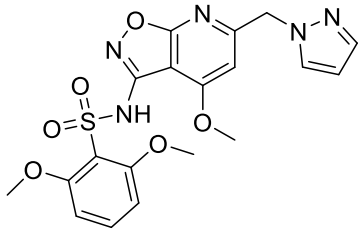
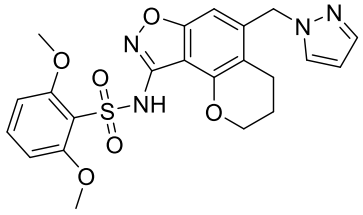
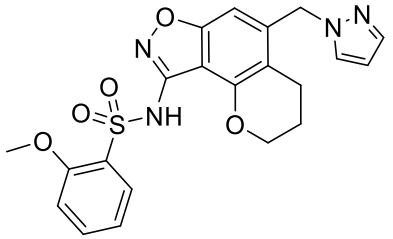
.

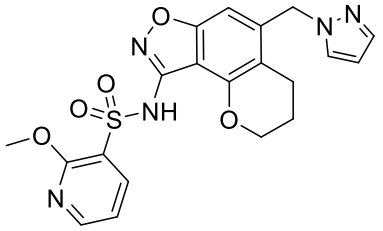
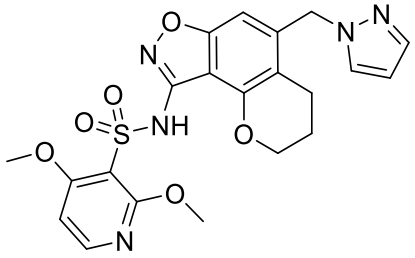
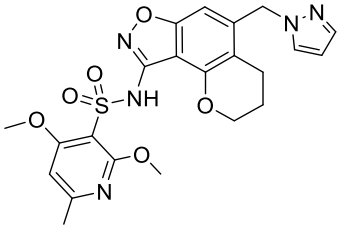
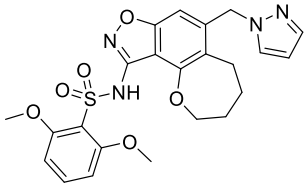
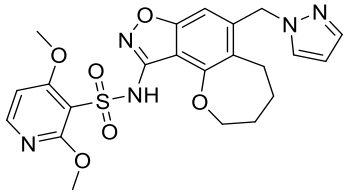
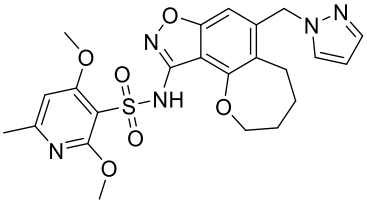
[000232] En algunas modalidades, se describe en la presente un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1A

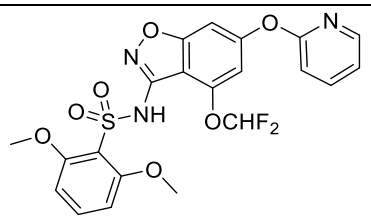
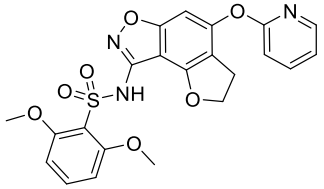
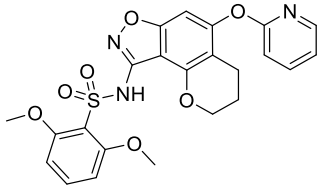
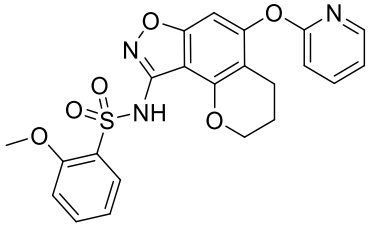
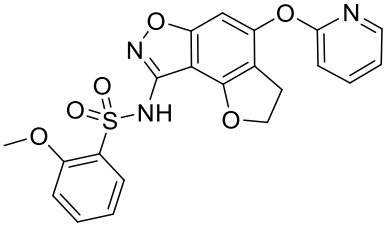
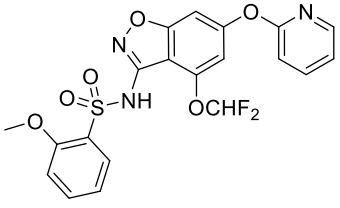
TABLA 1A. Compuestos de Ejemplo

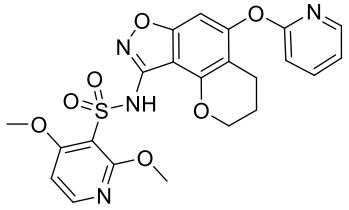
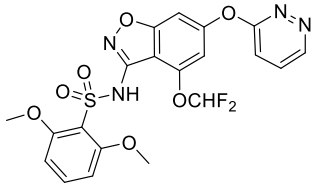
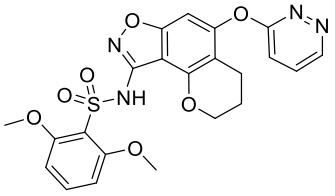
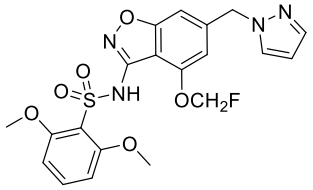
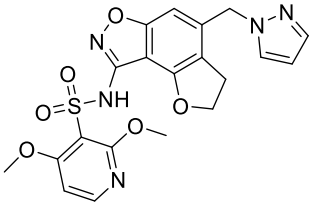
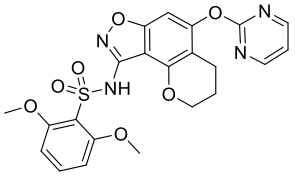
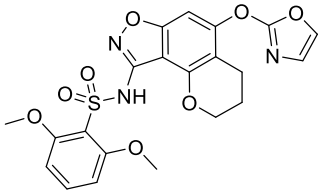
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	

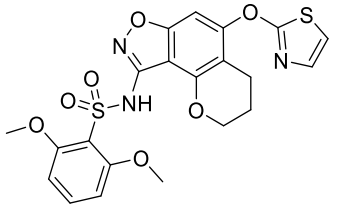
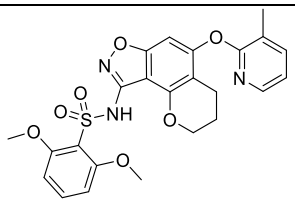
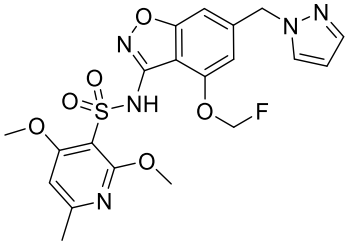
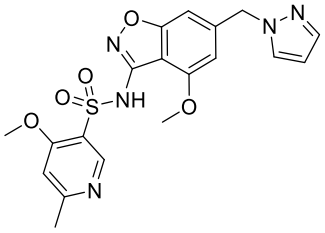
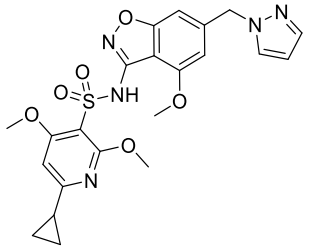
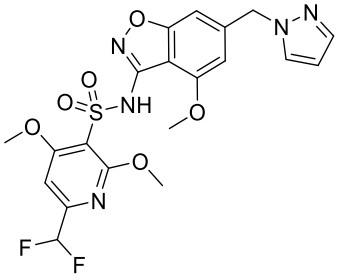
4	
5	
6	
7	
8	
9	

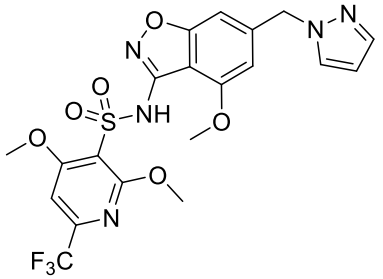
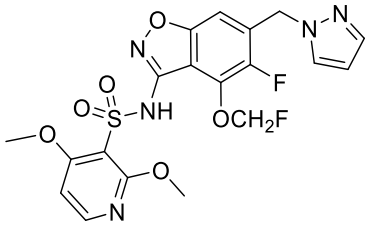
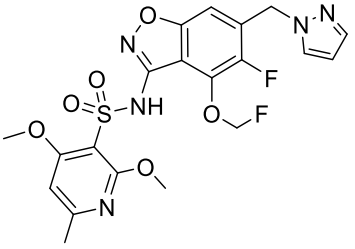
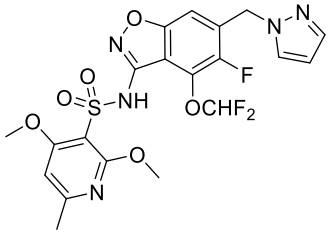
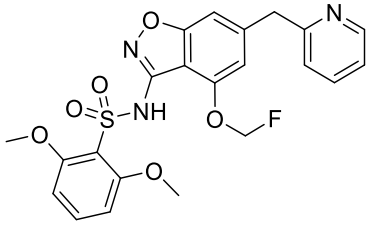
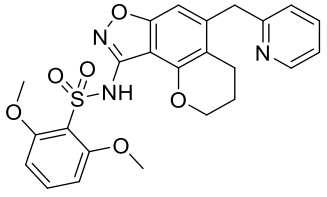
10	
11	
12	
13	
14	
15	

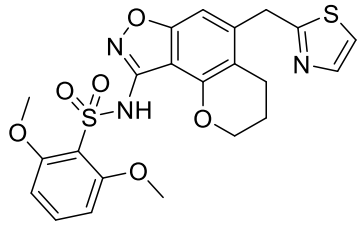
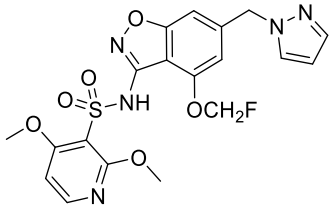
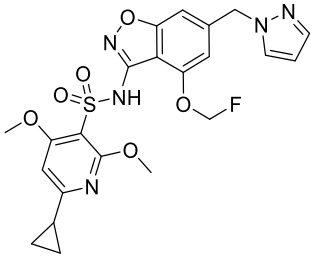
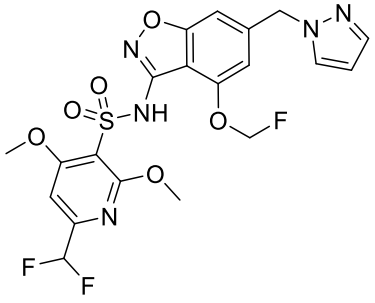
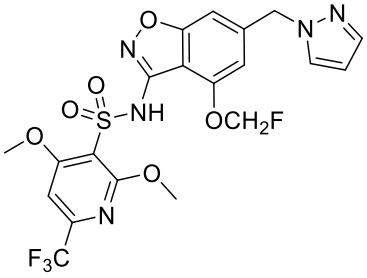
16	
17	
18	
19	
20	
21	

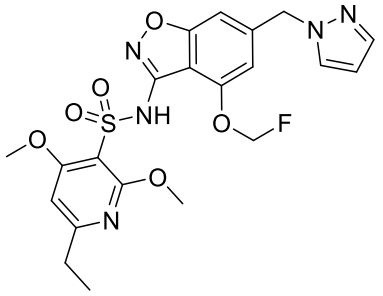
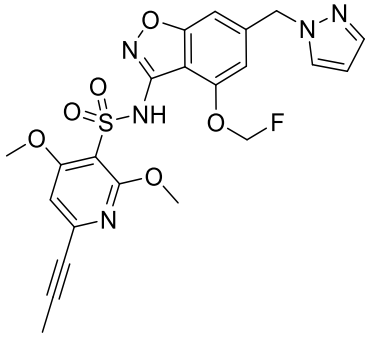
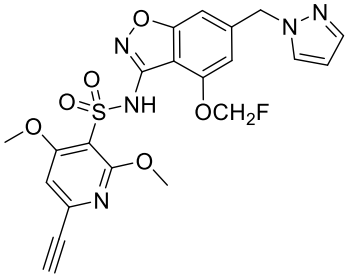
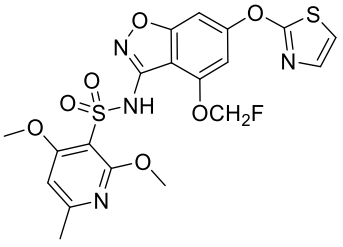
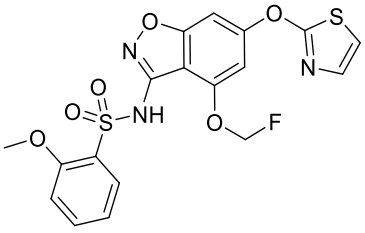
22	
23	
24	
25	
26	
27	

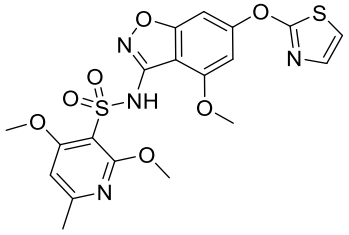
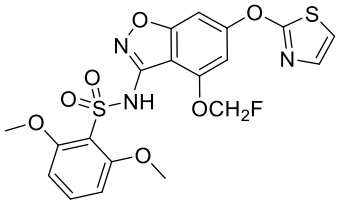
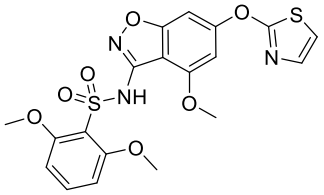
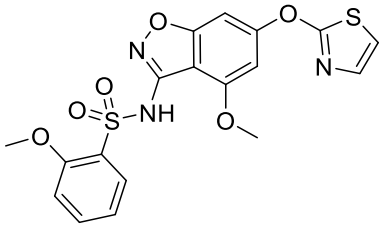
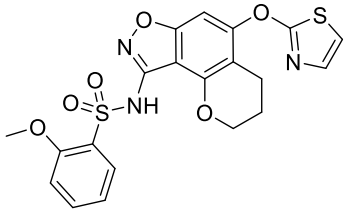
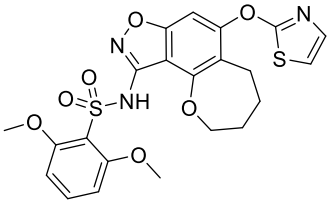
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

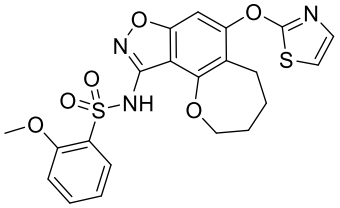
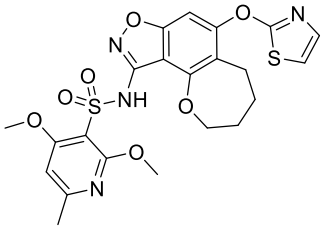
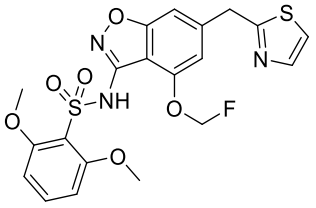
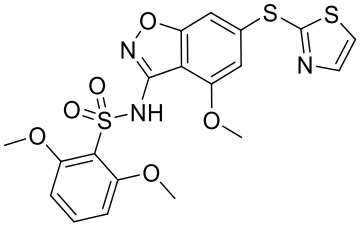
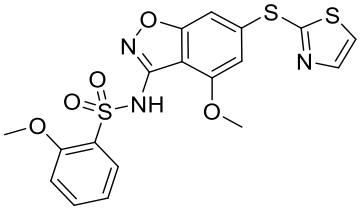
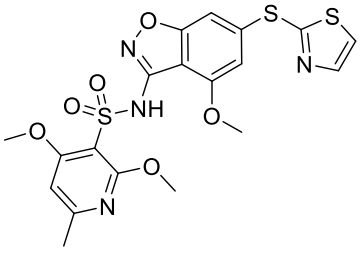
35	
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	
48	
49	
50	
51	

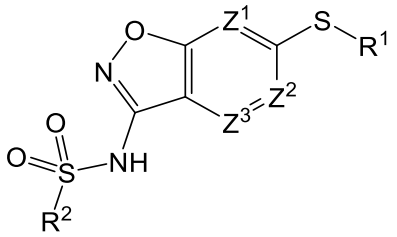
52	
53	
54	
55	
56	

57	
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
65	
66	
67	
68	

[000233] En algunas modalidades se describe en la presente

un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IV),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C};

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -

$CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

o R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo; en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados de R^{15e};

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-}$

$_{9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi,

C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, -

SR^{10}, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos

seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[000234] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000235] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

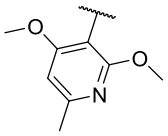
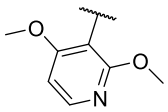
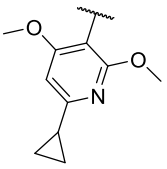
[000236] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000237] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000238] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000239] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000240] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), R^2 es  ,  , o  .

[000241] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV),

Z^1 es CR^{1b};

Z^2 es CR^{2b}; y

Z^3 es CR^{3b}.

[000242] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV),

Z^1 es N;

Z^2 es CR^{2b}; y

Z^3 es CR^{3b}.

[000243] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV),

Z^1 es CR^{1b};

Z^2 es N; y

Z^3 es CR^{3b}.

[000244] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV),

Z^1 es CR^{1b};

Z^2 es CR^{2b}; y

Z^3 es N.

[000245] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$ o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

[000246] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

[000247] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{3-6}cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-SF_5$, en donde C_{3-6}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

[000248] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-SF_5$.

[000249] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno o $-OR^{10}$.

[000250] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son hidrógeno.

[000251] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es hidrógeno.

[000252] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo; en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados de R^{15e}.

[000253] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; en donde C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15e}.

[000254] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar C_{2-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15e}.

[000255] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar C_{2-6}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15e}.

[000256] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar C_{6-9}heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15e}.

[000257] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene un heteroátomo que es O.

[000258] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

[000259] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000260] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000261] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman

conjuntamente para formar un C_2alquenileno.

[000262] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000263] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000264] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

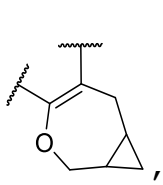
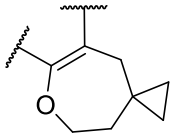
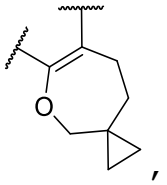
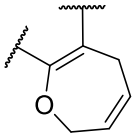
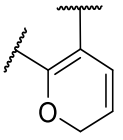
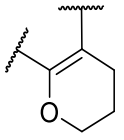
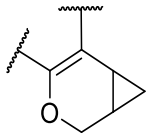
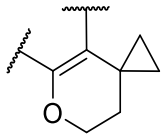
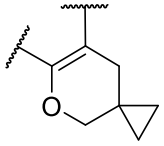
[000265] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000266] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000267] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

[000268] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[000269] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000270] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000271] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000272] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000273] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con

uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

[000274] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo,

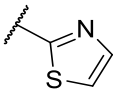
isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

[000275] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo y tiazolilo, en donde pirazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000276] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000277] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000278] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (IV), R^1 es  .

[000279] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000280] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente $-OR^{10}$.

[000281] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de

un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15a} es independientemente $-OR^{10}$.

[000282] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es

independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000283] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15b} es independientemente $-OR^{10}$.

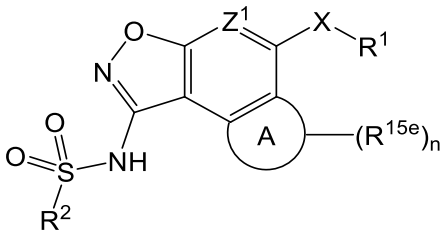
[000284] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -

CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000285] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), cada R^{15c} es independientemente $-OR^{10}$.

[000286] También se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (V),

en donde:

R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-S-$, $-O-$ o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-}

$_{6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo A es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$CH_2S(O)_2R^{13}$, o -$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-10}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos

con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, -

$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-$

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

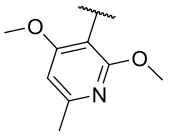
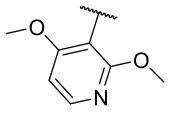
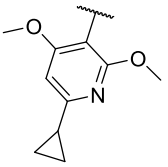
cada R^{13} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[000287] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000288] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000289] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000290] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es  ,  , o  .

[000291] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo.

[000292] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es C_{2-9}heterocicloalquilo.

[000293] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es C_{2-6}heterocicloalquilo.

[000294] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (V), el Anillo A es C_{6-9}heterocicloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es heterocicloalquilo de 6 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos elegidos de O y N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), el Anillo A es heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene un heteroátomo que es O.

[000295] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

[000296] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000297] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000298] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno.

[000299] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000300] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000301] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

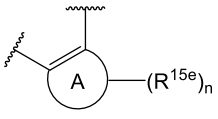
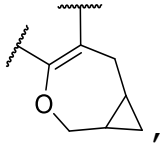
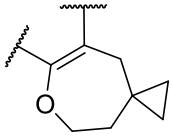
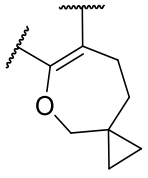
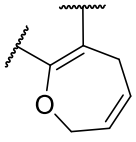
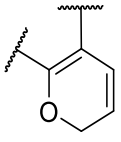
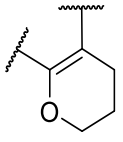
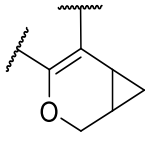
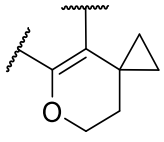
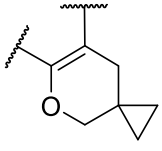
[000302] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000303] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman

conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000304] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

[000305] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 0-4. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 2. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 1. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), n es 1-3.

[000306] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V),  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[000307] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), Z^1 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), Z^1 es CR^{1b}.

[000308] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^{1b} es hidrógeno o halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^{1b} es hidrógeno.

[000309] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, -S- u -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ u -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es -S-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), X es -S-, -O- o $-N(R^7)-$.

[000310] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^6 y R^{6a} son hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo.

[000311] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En

algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^7 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^7 es hidrógeno.

[000312] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000313] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000314] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000315] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000316] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es

heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

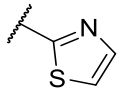
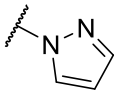
[000317] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de

un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

[000318] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo y tiazolilo, en donde pirazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000319] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000320] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000321] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es  .

[000322] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada

R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000323] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula

(V), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente -OR^{10}.

[000324] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, -OR^{10} o -$N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, -OR^{10} o -$N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula

(V), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15a} es independientemente $-OR^{10}$.

[000325] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000326] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-}

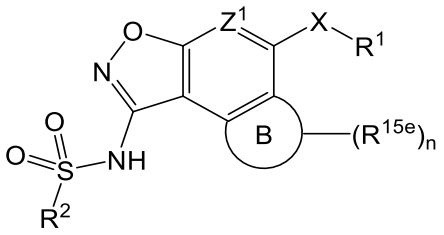
$_{6}$alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15b} es independientemente $-OR^{10}$.

[000327] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000328] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), cada R^{15c} es independientemente $-OR^{10}$.

[000329] También se describe en la presente un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VI),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-S-$, $-O-$ o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo B es C_{3-6}cicloalquilo, C_{6-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$

, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman

conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

[000330] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000331] En algunas modalidades de un compuesto de la

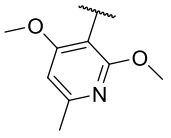
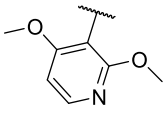
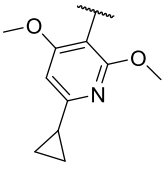
Fórmula (VI), R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000332] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000333] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C}.

[000334] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000335] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

[000336] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es  ,  , o  .

[000337] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), el Anillo B es C_{6-9}heterocicloalquilo.

[000338] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -

CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

[000339] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000340] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[000341] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno.

[000342] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000343] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados

independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000344] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

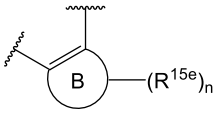
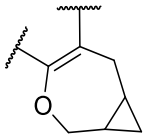
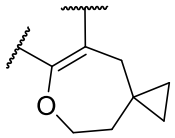
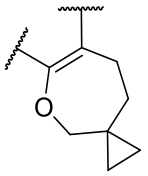
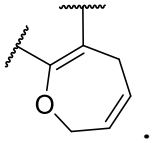
[000345] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000346] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

[000347] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

[000348] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 0-4. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 2-4. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 2. En

algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 1 o 2. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 1. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), n es 1-3.

[000349] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI)  es  ,  ,  , o  .

[000350] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), Z^1 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), Z^1 es CR^{1b}.

[000351] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^{1b} es hidrógeno o halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^{1b} es hidrógeno.

[000352] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, -S- u -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ u -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es $-C(R^6)(R^{6a})-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es -O-. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es -S-. En

algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es $-N(R^7)-$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), X es -S-, -O- o $-N(R^7)-$.

[000353] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^6 y R^{6a} son hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo.

[000354] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^7 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^7 es hidrógeno.

[000355] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000356] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000357] En algunas modalidades de un compuesto de la

Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000358] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000359] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y C_{1-6}alcoxilo. En algunas modalidades, R^1 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo, -CN, amino, OH, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxilo y C_{3-6}cicloalquilo.

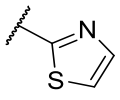
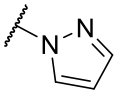
[000360] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo,

piridazinilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a} y cada R^{15a} se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo y piridinilo están sustituidos con un grupo seleccionado de R^{15a} y R^{15a} se selecciona de halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo y $-OR^{10}$.

[000361] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo y tiazolilo, en donde pirazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000362] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000363] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

[000364] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es  .

[000365] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000366] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son

independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{3-10}cicloalquilo o -OR^{10}. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente -OR^{10}.

[000367] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15a} es independientemente $-OR^{10}$.

[000368] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-}$

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000369] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15b} es independientemente $-OR^{10}$.

[000370] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$.

[000371] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo, C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente C_{3-10}cicloalquilo o $-OR^{10}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), cada R^{15c} es independientemente $-OR^{10}$.

[000372] En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo. En algunas

modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es metilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{10} es independientemente C_{1-6}haloalquilo.

[000373] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{11} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{11} es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{11} es independientemente C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{12} es

independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{12} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{12} es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{12} es independientemente C_{1-6}alquilo.

[000374] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V), o (VI), cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

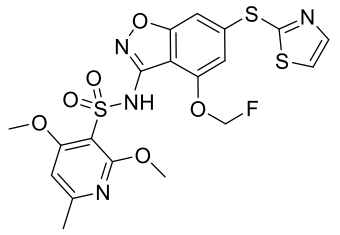
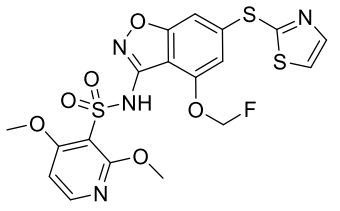
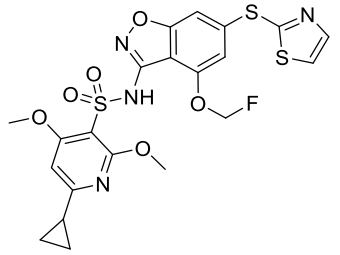
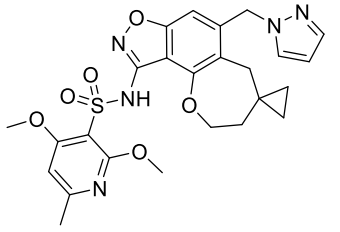
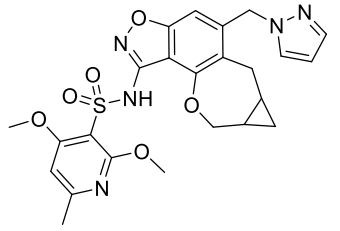
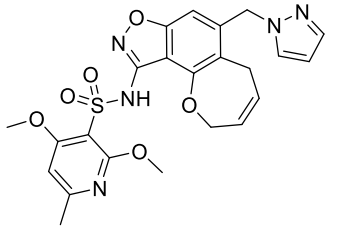
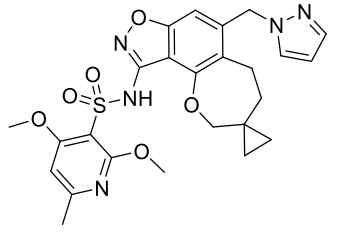
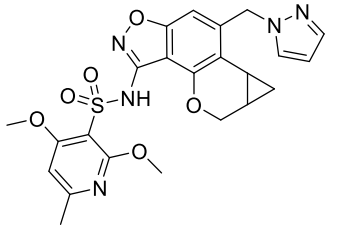
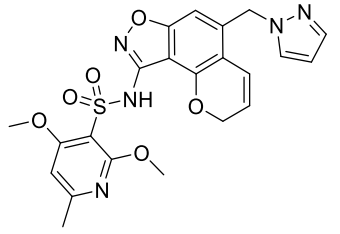
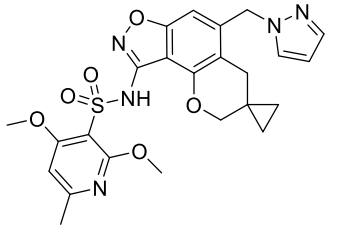
$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{13} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), (V) o (VI), cada R^{13} es independientemente C_{1-6}alquilo.

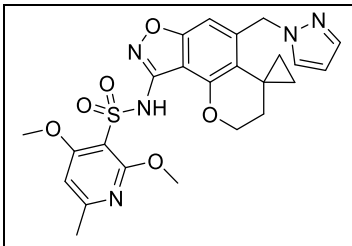
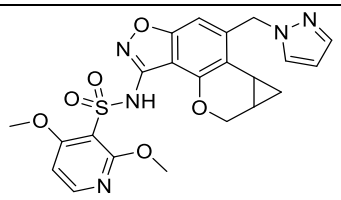
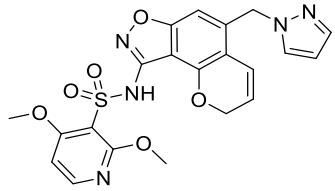
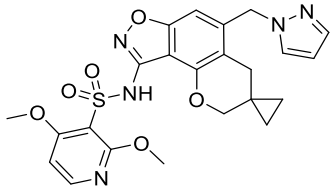
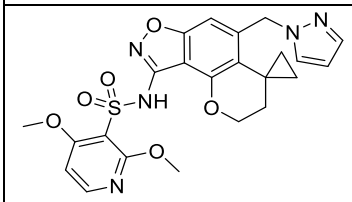
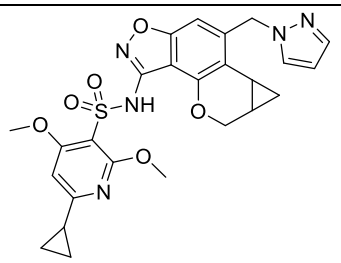
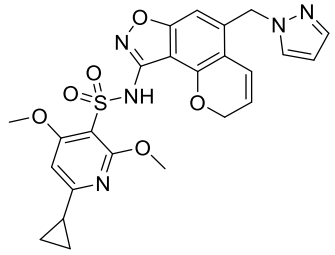
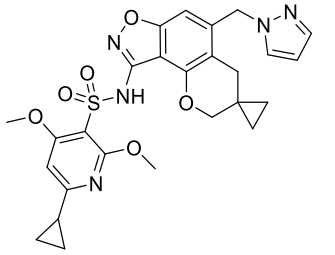
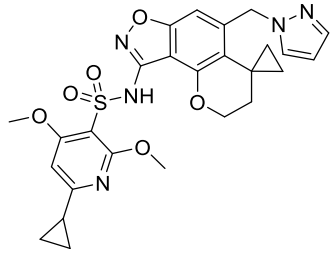
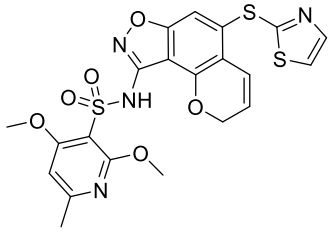
[000375] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en la presente. A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de los mismos son elegidos por un experto en el campo para proporcionar porciones y compuestos estables.

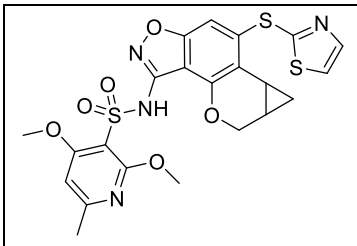
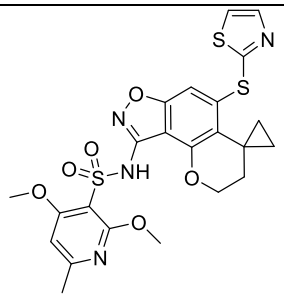
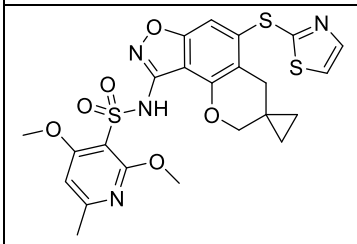
[000376] En algunas modalidades, se describe en la presente un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1B:

TABLA 1B. Compuestos de Ejemplo

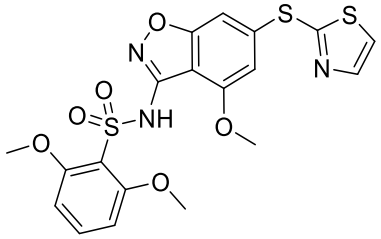
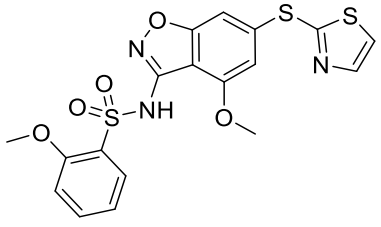
	
	
	
	
	

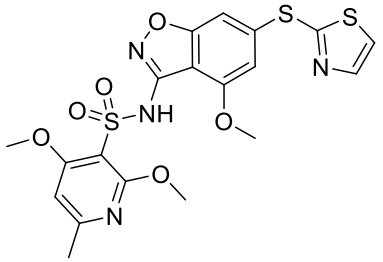
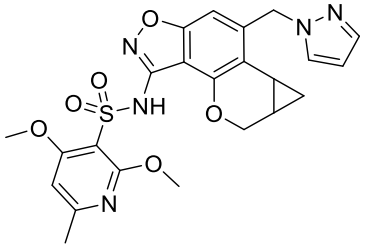
	
	
	
	
	

[000377] En algunas modalidades, se describe en la presente un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1C:

TABLA 1C. Compuestos de Ejemplo

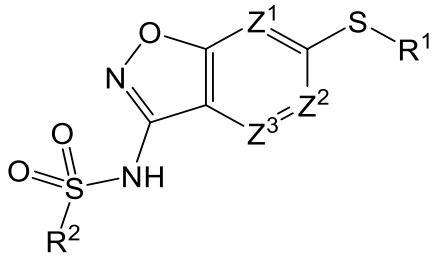
Compuesto #	Estructura
66	
67	

68	
69	

[000378] En algunos aspectos, la descripción proporcionada en la presente se ilustra adicionalmente en modalidades numeradas como las siguientes.

[000379] Modalidades Numeradas

Modalidadad 1. Un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IV),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C};

Z^1 es CR^{1b} o N;

Z^2 es CR^{2b} o N;

Z^3 es CR^{3b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

o R^{2b} y R^{3b} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo; en donde C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados de R^{15e};

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-}

$_{10}$cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos

seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo

y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 2. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 3. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 4. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 5. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 6. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 7. El compuesto de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z^1 es N;

Z^2 es CR^{2b}; y

Z^3 es CR^{3b}.

Modalidadad 9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z^1 es CR^{1b};

Z^2 es N; y

Z^3 es CR^{3b}.

Modalidadad 10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z^1 es CR^{1b};

Z^2 es CR^{2b}; y

Z^3 es N.

Modalidadad 11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$ o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

Modalidadad 12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, o $-SF_5$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, y C_{2-9}heterocicloalquilo

están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

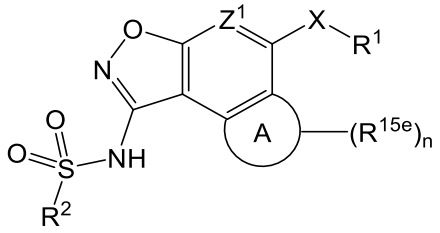
Modalidadad 13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{3-6}cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-SF_5$, en donde C_{3-6}cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b}.

Modalidadad 14. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-SF_5$.

Modalidadad 15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son independientemente hidrógeno o $-OR^{10}$.

Modalidadad 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son hidrógeno.

Modalidadad 17. Un compuesto de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (V),

en donde:

R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, -S-, -O- o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo A es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$CH_2S(O)_2R^{13}$, o -$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-10}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -

$CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo,

C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 18. El compuesto de la modalidad 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 19. El compuesto de la modalidad 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es

heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 20. El compuesto de la modalidad 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo.

Modalidadad 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es C_{2-9}heterocicloalquilo.

Modalidadad 23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es C_{2-6}heterocicloalquilo.

Modalidadad 24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es C_{6-9}heterocicloalquilo.

Modalidadad 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo,

-CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno.

Modalidadad 29. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-}

$_{6}$haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

Modalidadad 32. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente

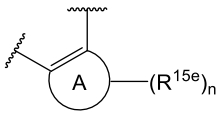
sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

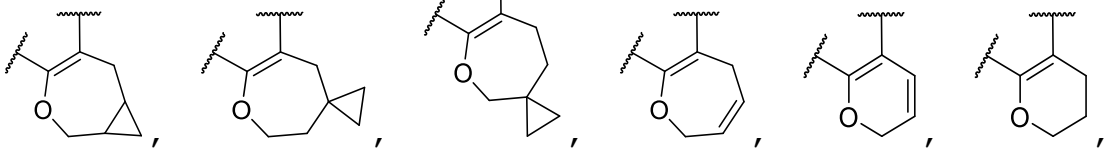
Modalidadad 34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

Modalidadad 35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0-4.

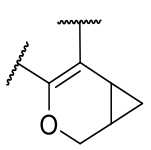
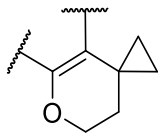
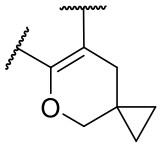
Modalidadad 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2-4.

Modalidadad 37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2.

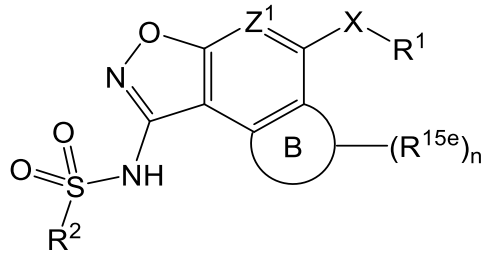
Modalidadad 38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde 

es 

,


, 
, o 
.

Modalidadad 39. Un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VI),

en donde:

R^2 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15C};

Z^1 es CR^{1b} o N;

R^1 es C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a};

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SF_5$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -

$N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15b};

X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, $-S-$, $-O-$ o $-N(R^7)-$;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, o $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

o R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

El anillo B es C_{3-6}cicloalquilo, C_{6-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, C_{1-9}heteroarilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo, -OR^{10}, -SR^{10}, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, -$C(O)R^{13}$, -$S(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, -$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, -$CH_2S(O)_2R^{13}$, o -$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CH_2-C_{3-10}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, -CH_2-C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{6-10}arilo, -CH_2-C_{1-9}heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos

con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, or $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-10}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, -

$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno;

o dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

o dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-$

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$, $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$, $-CH_2S(O)_2R^{13}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$;

n es 0-6;

cada R^{10} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo; y

cada R^{13} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-}

$_{9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 40. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 41. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 42. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 43. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 44. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 45. El compuesto de la modalidad 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R^{15c}.

Modalidadad 46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-45, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo B es C_{6-9}heterocicloalquilo.

Modalidadad 47. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 49. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15e} es independientemente halógeno, oxo, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el carbono adyacente se toman conjuntamente para formar un C_2alquenileno.

Modalidadad 51. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el mismo átomo se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

Modalidadad 54. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con

uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 55. El compuesto de cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}haloalcoxi, $-OR^{10}$ y $-N(R^{10})(R^{11})$.

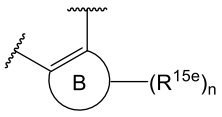
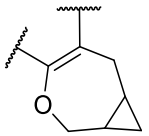
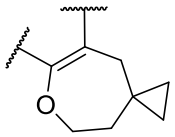
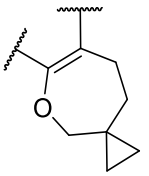
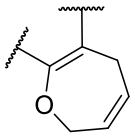
Modalidadad 56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R^{15e} en el átomo diferente se toman conjuntamente para formar un C_{3-6}cicloalquilo.

Modalidadad 57. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-56, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0-4.

Modalidadad 58. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-57, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2-4.

Modalidadad 59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 39-58, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2.

Modalidadad 60. El compuesto de acuerdo con

cualquiera de las modalidades 39-45, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es  ,  ,  , o  .

Modalidadad 61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es N.

Modalidadad 62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es CR^{1b}.

Modalidadad 63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-62, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b} es hidrógeno o halógeno.

Modalidadad 64. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-62, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{1b} es hidrógeno.

Modalidadad 65. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $-C(R^6)(R^{6a})-$, -S- u -O-.

Modalidadad 66. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-64, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde X es $-C(R^6)(R^{6a})-$ u $-O-$.

Modalidadad 67. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $-C(R^6)(R^{6a})-$.

Modalidadad 68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $-O-$.

Modalidadad 69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $-S-$.

Modalidadad 70. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 72. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} son hidrógeno.

Modalidadad 73. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^{6a} se toman conjuntamente para formar un oxo.

Modalidadad 74. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-73, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17-73, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es hidrógeno o C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 76. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17-73, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es hidrógeno.

Modalidadad 77. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 78. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 79. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 80. El compuesto de cualquiera de las

modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 81. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y piridinilo, en donde pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 82. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es C_{1-9}heteroarilo seleccionado de pirazolilo y tiazolilo, en donde pirazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 83. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 84. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de R^{15a}.

Modalidadad 85. El compuesto de cualquiera de las

modalidades 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo, $-CH_2-C_{3-6}$cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, $-CH_2-C_{2-9}$heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, $-CH_2-C_{6-10}$arilo, C_{1-9}heteroarilo, $-CH_2-C_{1-9}$heteroarilo, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{13}$, o $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 86. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, oxo, -CN, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{10}$ o $-N(R^{10})(R^{11})$.

Modalidadad 87. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo o $-OR^{10}$.

Modalidadad 88. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente halógeno, C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$.

Modalidadad 89. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{15a}, cada R^{15b} y cada R^{15c} son independientemente C_{1-6}alquilo o $-OR^{10}$.

Modalidadad 90. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 91. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 92. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos

seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 93. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 96. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{10} es independientemente C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 97. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 98. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-96, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{11} es independientemente hidrógeno.

Modalidadad 99. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{11} es independientemente C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 100. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

Modalidadad 101. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{12} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 102. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{12} es independientemente hidrógeno.

Modalidadad 103. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{12} es independientemente C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 104. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-}

$_{6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 105. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, o C_{1-9}heteroarilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo, y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 106. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo o C_{2-9}heterocicloalquilo, en donde C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo y C_{2-9}heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 107. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de halógeno, -CN, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{2-9}heterocicloalquilo, C_{6-10}arilo y C_{1-9}heteroarilo.

Modalidadad 108. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo.

Modalidadad 109. Un compuesto seleccionado de un compuesto que se encuentra en la Tabla 1B o la Tabla 1C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidadad 110. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-109, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidadad 111. Un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-109, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidadad 112. El método de la modalidad 111, en

donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de estómago, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, malignidad hematológica, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

Modalidadad 113. El método de la modalidad 111, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama positivo para ER, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (CRC), carcinoma hepatocelular

(HCC), carcinoma de células renales (RCC), leucemia, linfoma o mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML) y linfoma no de Hodgkin.

Modalidadad 114. El método de la modalidad 111, en donde el cáncer es cáncer de mama positivo para ER.

Modalidadad 115. El método de la modalidad 111, en donde el cáncer es un tumor sólido con amplificación o sobreexpresión KAT6A/6B, o leucemia o tumor sólido con proteína de fusión KAT6A/6B resultante de la translocación cromosómica.

Formas Adicionales de Compuestos Descritos en la Presente

Isómeros/Estereoisómeros

[000380] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en la presente incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o configuración S. Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y

epiméricas, así como las mezclas correspondientes de las mismas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de un paso individual de preparación, combinación o interconversión son útiles para las aplicaciones descritas en la presente. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren complejos disociables. En algunas modalidades, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereómeros se separan por cromatografía quiral, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no daría como resultado la racemización.

Compuestos etiquetados

[000381] En algunas modalidades, los compuestos descritos en

la presente existen en sus formas etiquetadas isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estos compuestos etiquetados isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estos compuestos etiquetados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tal como ^{2}H (D), ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos descritos en la presente y las sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta descripción. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan

isótopos radiactivos tal como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se pueden enriquecer artificialmente en uno o más isótopos que no se encuentran predominantemente en la naturaleza. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se pueden enriquecer artificialmente en uno o más isótopos seleccionados de deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se enriquecen artificialmente en uno o más isótopos seleccionados de ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{131}I, y ^{125}I. En algunas modalidades, la abundancia de los isótopos enriquecidos es independientemente de al menos 1%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o 100% por molar.

[000382] En algunas modalidades, la abundancia de deuterio en cada uno de los sustituyentes descritos en la presente es independientemente de al menos 1%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o 100% por molar.

En algunas modalidades, uno o más de los sustituyentes descritos en la presente comprenden deuterio en un porcentaje mayor que la abundancia natural de deuterio. En algunas modalidades, uno o más ^{1}H se reemplazan con uno o más deuterios en uno o más de los sustituyentes descritos en la presente.

[000383] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se etiquetan por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o porciones fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

[000384] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

[000385] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de una cantidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos,

para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en la presente, o un solvato, o estereoisómero de los mismos, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

[000386] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en la presente con un mineral, ácido orgánico o base inorgánica, tal como sales que incluyen, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ-hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiethanesulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-

naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirosulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilatoundeconato y xilenosulfonato.

[000387] Además, los compuestos descritos en la presente se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; y ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-en-1-

carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenbis-(ácido 3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas modalidades, otros ácidos, tal como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos descritos en la presente, solvato o estereoisómero de los mismos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

[000388] En algunas modalidades, aquellos compuestos descritos en la presente que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas incluyen las sales alcalinas o alcalinotérreas, como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, y sales de aluminio y similares. Ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, $N^+(C_{1-4}$ alquilo$)_4$ y similares.

[000389] Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición base incluyen etilamina,

dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Se debe entender que los compuestos descritos en la presente también incluyen la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico que contengan. En algunas modalidades, se obtienen productos solubles en agua o aceite o dispersables mediante esta cuaternización.

Solvatos

[000390] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como solvatos. La descripción proporciona métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estos solvatos. La descripción proporciona además métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estos solvatos como composiciones farmacéuticas.

[000391] Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y, en algunas modalidades, se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholes se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en la presente. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar convenientemente por

recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosa/orgánica, usando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no resueltas, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

Tautómeros

[000392] En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en la presente. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles mediante la migración de un átomo de hidrógeno, acompañados por un interruptor de un enlace individual y un doble enlace adyacente. En arreglos de unión donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, solvente y pH.

Método de Tratamiento

[000393] En la presente se describe un método para tratar una enfermedad en la que la inhibición de KAT6A es benéfica, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula

(I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000394] En la presente se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con KAT6A, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II) o (III) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000395] En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000396] En algunas modalidades se trata un método para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesita, que comprende administrarle al mamífero un compuesto de la

Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de estómago, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, malignidad hematológica, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

[000397] En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama positivo para ER, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (CRC), carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma de células renales (RCC), leucemia, linfoma o mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML) y linfoma no de Hodgkin. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer de mama positivo para ER. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es glioblastoma. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es

cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es melanoma. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer de ovario. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es cáncer colorrectal (CRC). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es carcinoma de células renales (RCC). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es leucemia. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de

la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es linfoma. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es mieloma múltiple. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un

mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es leucemia mieloide crónica (CML). En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es linfoma no de Hodgkin.

[000398] En algunas modalidades, es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un tumor sólido con amplificación o sobreexpresión KAT6A/6B, o leucemia o tumor sólido con proteína de fusión KAT6A/6B resultante de la translocación cromosómica. En algunas modalidades, es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un tumor sólido con amplificación o sobreexpresión KAT6A/6B. En algunas modalidades, es un método para tratar cáncer en un mamífero

en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es una leucemia o tumor sólido con proteína de fusión KAT6A/6B resultante de la translocación cromosómica.

[000399] En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V), o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un cáncer que sobreexpresa MYST. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer sobreexpresa más de un KAT de la familia MYST. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer sobreexpresa más de un KAT de la familia MYST seleccionado de TIP60, KAT6A, KAT6B, HBO1 y MOF.

[000400] En algunas modalidades es un método para tratar

cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un cáncer con sobreexpresión de bromodominio. En algunas modalidades es un método para tratar un cáncer con sobreexpresión de bromodominio en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer sobreexpresa una o más proteínas de bromodominio seleccionadas de BRD2, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8, BRD9, BRDT, TAF1/TAF1L, TFIID, SMARC2, y SMARC4.

Dosificación

[000401] En ciertas modalidades, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos para detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los medicamentos, y el

juicio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o intervalo de dosis.

[000402] En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran a un paciente susceptible o en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición particular. Esta cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se usa en pacientes, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma o factor de riesgo de la enfermedad que se está tratando y actualmente se encuentra en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de evitar un retorno de los síntomas de la enfermedad o condición.

[000403] En ciertas modalidades en donde la condición del paciente no mejora, a discreción del doctor la administración

de los compuestos se administra crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye durante toda la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar o limitar de otra manera los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

[000404] En ciertas modalidades en donde el estado de un paciente mejora, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (*es decir*, una "interrupción estratégica del fármaco"). En modalidades específicas, la duración de la interrupción estratégica del fármaco es de entre 2 días y 1 año, que incluye a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante una interrupción estratégica del fármaco es, a modo de ejemplo solamente, por 10%-100%, que incluye a modo de ejemplo solamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

[000405] Una vez que se ha producido una mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en modalidades específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserva la enfermedad,

trastorno o condición mejorada. En ciertas modalidades, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente o diario a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[000406] La cantidad de un agente dado que corresponde a esta cantidad varía dependiendo de factores tal como el compuesto particular, condición de enfermedad y su severidad, la identidad (*por ejemplo*, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero sin embargo se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, *por ejemplo*, el agente específico que se administra, la ruta de administración, la condición que se trata y el sujeto o huésped que se trata.

[000407] En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto están habitualmente en el intervalo de 0.01 mg-5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto son de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día. En una modalidad, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis individual o en dosis divididas administradas simultáneamente o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[000408] En una modalidad, las dosificaciones diarias apropiadas para el compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son de

aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación diaria o la cantidad de activo en la forma de dosificación es menor o mayor que los intervalos indicados en la presente, con base en una cantidad de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En varias modalidades, las dosis diarias y unitarias se alteran dependiendo de una cantidad de variables que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o condición que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición que se está tratando y el juicio del profesional.

[000409] La toxicidad y eficacia terapéutica de estos regímenes terapéuticos se determinan mediante procesos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de LD_{10} y la ED_{90}. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. En ciertas modalidades, los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan en la formulación del intervalo de dosificación diaria terapéuticamente efectiva y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para uso en mamíferos, que incluye humanos. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación diaria de

los compuestos descritos en la presente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen ED_{50} con toxicidad mínima. En ciertas modalidades, el intervalo de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración usada.

[000410] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, se encuentran modalidades adicionales en las que la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es: (a) administrado sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrado oralmente al mamífero; y/o (c) administrado intravenosamente al mamífero; y/o (d) administrado mediante inyección al mamífero; y/o (e) administrado tópicamente al mamífero; y/o (f) administrado de forma no sistémica o localmente al mamífero.

[000411] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran modalidades adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad efectiva del compuesto, que incluyen modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el lapso de un día.

[000412] En cualquiera de los aspectos mencionados

anteriormente, se encuentran modalidades adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, que incluyen modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una dosis individual; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al sujeto cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al sujeto cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende una interrupción estratégica del fármaco (descanso del fármaco), en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final de la interrupción estratégica del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En una modalidad, la duración de la interrupción estratégica del fármaco varía de 2 días a 1 año.

Rutas de Administración

[000413] Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a manera de ejemplo solamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas,

intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

[000414] En ciertas modalidades, un compuesto como se describe en la presente se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Adicionalmente, en otras modalidades, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En estas modalidades, los liposomas se dirigen y absorben selectivamente por el órgano. En aun otras modalidades, el compuesto tal como se describe en la presente se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En aun otras modalidades, el compuesto descrito en la presente se administra tópicamente.

Formulaciones/Composiciones Farmacéuticas

[000415] Los compuestos descritos en la presente se

administran a un sujeto en necesidad del mismo, ya sea solo o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. En una modalidad, los compuestos de la presente descripción se pueden administrar a animales. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, que incluye las rutas de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

[000416] En otro aspecto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) o (VI), descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I') descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (Ia) descrito en la presente, o una

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (II) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (III) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IV) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VI) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[000417] Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento

de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Un resumen de composiciones farmacéuticas descritas en la presente se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), que se incorpora en la presente por referencia para esta descripción.

[000418] En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de portadores, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes dispersantes, agentes tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservadores y cualquier combinación de los mismos.

[000419] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran a un sujeto por vías de

administración apropiadas, que incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, soluciones, suspensiones, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación oral sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, grageas, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixtas.

[000420] Las composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos descritos en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se fabrican de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

[000421] Las composiciones farmacéuticas para uso oral se

obtienen al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente, al moler opcionalmente la mezcla resultante y al procesar la mezcla de gránulos, después de adicionar productos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de relleno tal como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tal como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tal como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se adicionan agentes desintegradores, tal como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio. En algunas modalidades, se adicionan materiales de tinte o pigmentos a las tabletas o revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

[000422] Las composiciones farmacéuticas que se administran oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas

duras contienen los ingredientes activos en mezcla con agente de relleno tal como lactosa, aglutinantes tal como almidones y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas modalidades, se adicionan estabilizadores.

[000423] Las composiciones farmacéuticas para uso parental se formulan como infusiones o inyecciones. En algunas modalidades, la composición farmacéutica adecuada para inyección o infusión incluye soluciones acuosas estériles, o dispersiones, o polvos estériles que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un portador líquido. En algunas modalidades, el portador líquido es un solvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, solución salina, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

EJEMPLOS

[000424] Los siguientes ejemplos se proporcionan solo para fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente.

[000425] Tal como se usó anteriormente, y a lo largo de la descripción de la descripción, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

ACN o MeCN acetonitrilo

AcOH ácido acético

Ac acetilo

Bn bencilo

BOC o Boc carbamato de *terc*-butilo

i-Bu *iso*-butilo

t-Bu *terc-butilo*

CDI 1,1-carbonildiimidazol

DBU 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$)

DCM diclorometano (CH_2Cl_2)

DIBAL-H hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA o DIEA diisopropiletilamina

DMAP 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina

DME 1,2-dimetoxietano

DMF *N*,*N*-dimetilformamida

DMA *N*,*N*-dimetilacetamida

DMPU *N*,*N*'-dimetilpropilenurea

DMSO dimetilsulfóxido

DPPA difenil fosforil azida

Dppf o dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EdC o EDCI clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida

eq equivalente(s)

Et etilo

Et_2O éter dietílico

EtOH etanol

EtOAc acetato de etilo

HATU hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HOBt 1-hidroxibenzotriazol

HPLC cromatografía líquida de alta eficacia

KOAc acetato de potasio

KOtBu *terc*-butóxido de potasio

KHMDS bis(trimetilsilil)amida de potasio

NaHMDS bis(trimetilsilil)amida de sodio

LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio

Lah/$LiAlH_4$ anhídrido de litio y aluminio

LCMS espectrometría de masas por cromatografía líquida

Me metilo

MeOH metanol

MS espectroscopía de masas

MTBE metil *terc*-butil éter

NBS *N*-bromosuccinimida

NMP *N*-metil-pirrolidin-2-ona

NMR resonancia magnética nuclear

PE éter de petróleo

Ph fenilo

iPr/i-Pr *iso*-propilo

PyAOP hexafluorofosfato de 7-Azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

RP-HPLC cromatografía líquida de alta eficacia de fase inversa

rt temperatura ambiente

SEM 2-(trimetilsilil)etoximetilo

TBS *terc*-butildimetilsililo

TEA trietilamina

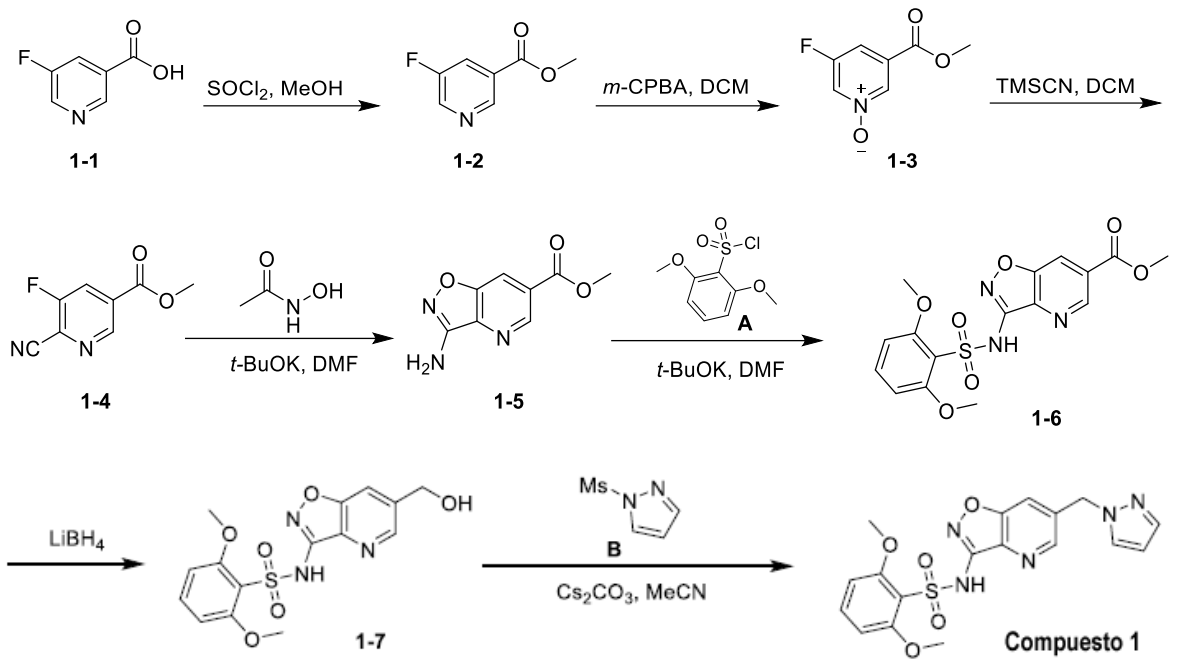
TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TLC cromatografía de capa fina

TMS trimetilsililo

Ejemplo 1: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 1)



[000426] Paso 1: A una solución de **1-1** (4.0 g, 28.3 mmol) en metanol (20 mL) se adicionó cloruro de tionilo (3.1 mL, 42.5 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener **1-2** (3.2 g, 73% de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[000427] Paso 2: A una solución de **1-2** (3.2 g, 20.63 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó ácido 3-cloroperoxibenzoico (7.12 g, 41.26 mmol) en una porción bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Entonces se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) a la solución. Después de la

extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar el correspondiente **1-3** (2.5 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000428] Paso 3: A una solución de **1-3** (2.5 g, 14.6 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó trietilamina (6.9 mL, 51.2 mmol) y TMSCN (6.2 mL, 51.2 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y entonces se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar **1-4** (2.0 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000429] Paso 4: A una solución de **1-4** (1.0 g, 5.55 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó t-BuOK (1.24 g, 11.10 mmol) y N-hidroxiacetamida (833 mg, 11.1 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener 1-5 (500 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 194.0 [M+H]+.

[000430] Paso 5: A una solución de **1-5** (500 mg, 2.59 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó t-BuOK (580 mg, 5.18 mmol) y entonces el **Compuesto A** (918.92 mg, 3.88 mmol) en DMF (1 mL)

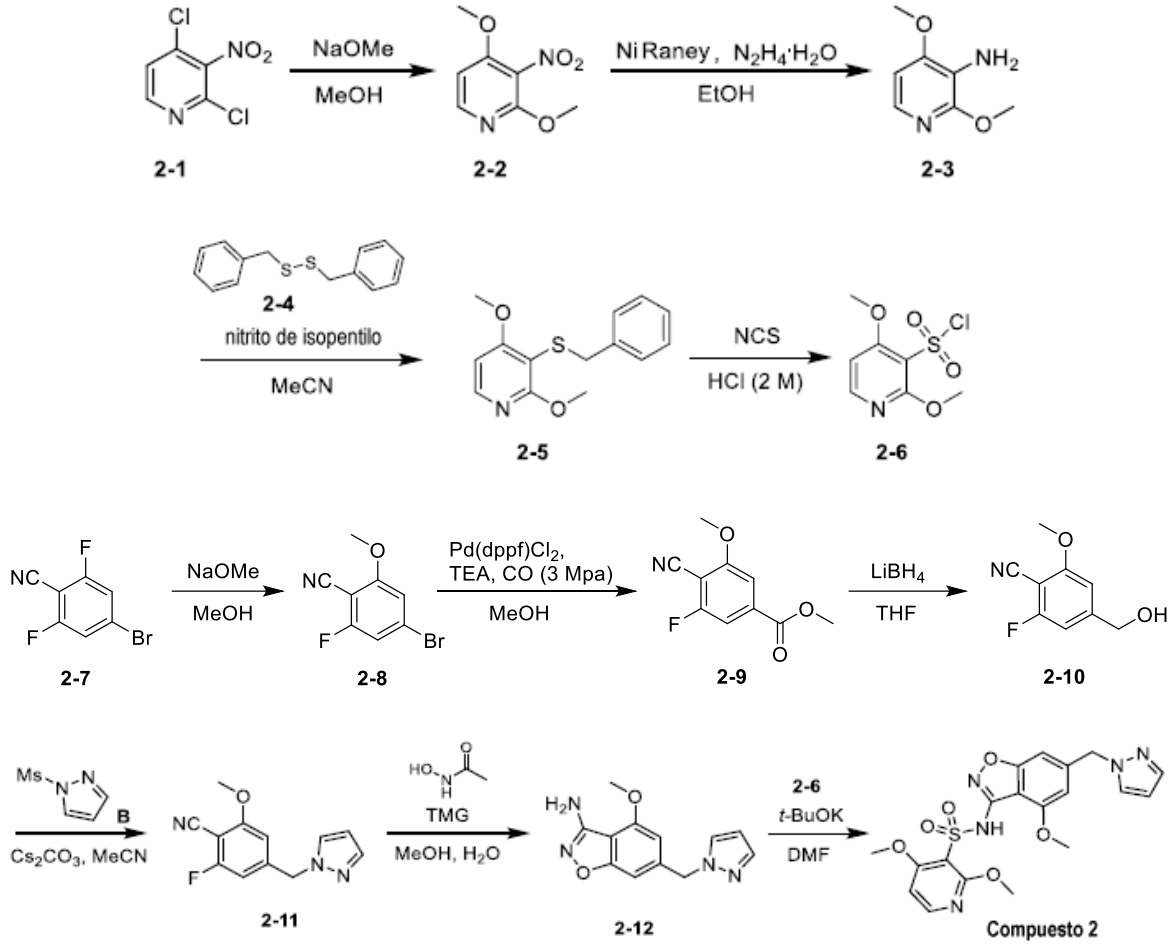
a 0°C. Esta mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se concentró al vacío a un producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para obtener **1-6** (200 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 394.0 [M+H]+.

[000431] Paso 6: A una solución de **1-6** (200 mg, 0.51 mmol) en THF (5 mL) se adicionó $LiBH_4$ (22.15 mg, 1.02 mmol) a 0°C. Esta mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener **1-7** (60 mg, 0.16 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 365.9 $[M+H]^+$.

[000432] Paso 7: A una solución de **1-7** (60 mg, 0.16 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se adicionó el **Compuesto B** (26.4 mg, 0.18 mmol) y Cs_2CO_3 (104 mg, 0.32 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 1** (5 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 416.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.65 (s, 6H).

Ejemplo 2: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-

metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonamida (Compuesto 2)



[000433] Paso 1: A una solución de **2-1** (50.0 g, 260 mmol) en MeOH (500 mL) se adicionó NaOMe (42.2 g, 781 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para remover MeOH. Entonces, el residuo se diluyó con DCM (500 mL) y se lavó con H_2O (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera acuosa (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

ultrarrápida para dar **2-2** (40.0 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000434] Paso 2: A una solución de **2-2** (10.0 g, 54.3 mmol) en EtOH (200 mL) se adicionó solución de $N_2H_4.H_2O$ (14.8 mL, 272 mmol) y Raney Ni (2.00 g, 9.15 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-3** (8.00 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 155.0 $[M+H]^+$.

[000435] Paso 3: A una solución de **2-3** (650 mg, 4.22 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se adicionó **2-4** (1.25 g, 5.06 mmol) y nitrito de isopentilo (1.39 mL, 9.28 mmol) a 80 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-5** (300 mg, 27% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: 262.3 [M+H]+.

[000436] Paso 4: A una solución de **2-5** (300 mg, 1.15 mmol) en MeCN (6 mL) se adicionó HCl (0.630 mL, 1.26 mmol, 2 M) y NCS (920 mg, 6.89 mmol) a 0°C. Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener **2-6** como un sólido blanco. LCMS: 238.1 $[M+H]^+$.

[000437] Paso 5: A una solución de **2-7** (30 g, 138 mmol) en

THF (250 mL) y MeOH (50 mL) se adicionó NaOMe (8.92 g, 165 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó mediante salmuera (300 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-8** (22 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000438] Paso 6: A una solución de **2-8** (11.55 g, 50.2 mmol) en MeOH (250 mL) se adicionó TEA (21.0 mL, 151 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3.67 g, 5.02 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de CO (3 Mpa). Esta mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-9** (7.39 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000439] Paso 7: A una solución de **2-9** (4.20 g, 20.1 mmol) en THF (45 mL) se adicionó $LiBH_4$ (0.870 g, 40.2 mmol) a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (40 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó mediante salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener **2-10** (3.63 g) como un sólido blanco. LCMS: 182.0

$[M+H]^+$.

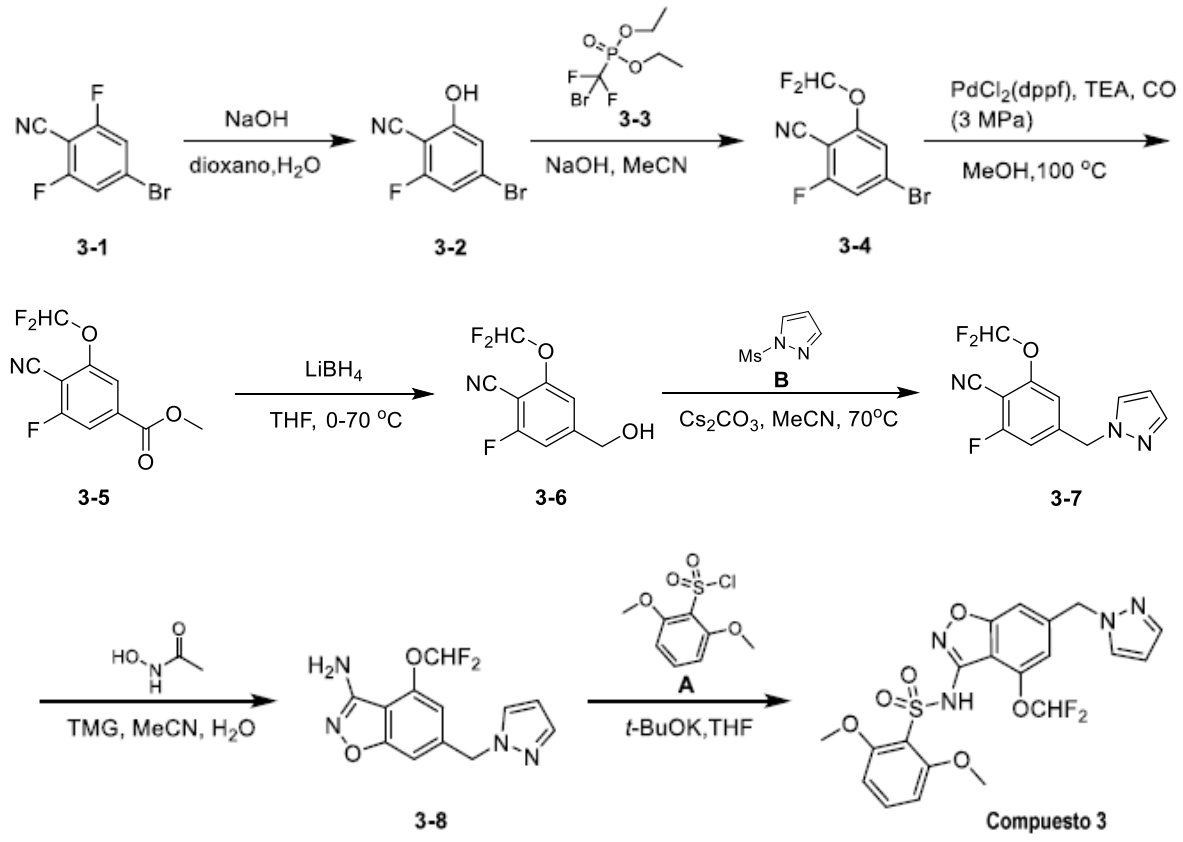
[000440] Paso 8: A una solución de **2-10** (650 mg, 3.59 mmol) y el **Compuesto B** (629 mg, 4.30 mmol) en ACN (12 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.40 g, 4.30 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-11** (500 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 232.0 $[M+H]^+$.

[000441] Paso 9: A una solución de **2-11** (500 mg, 2.16 mmol) en acetonitrilo (9 mL) y H_2O (1 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1.49 g, 13.0 mmol) y N-hidroxiacetamida (487 mg, 6.49 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **2-12** (300 mg, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 245.1 $[M+H]^+$.

[000442] Paso 10: A una solución de **2-12** (100 mg, 0.410 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó t-BuOK (138 mg, 1.23 mmol) y 2-6 (107.03 mg, 0.45 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Esta mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 2** (5.88 mg, 22% de rendimiento) como un sólido

blanco. LCMS: 446.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.97 (s, 9H).

Ejemplo 3: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 3)



[000443] Paso 1: A una solución de **3-1** (10.00 g, 45.87 mmol) en dioxano (100 mL) y H_2O (100 mL) se adicionó NaOH (11.00 g, 275.22 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH= 5-6 por HCl acuoso (1 M). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (50 mL x 3). La

capa de DCM se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **3-2** (7.8 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000444] Paso 2: A una solución de **3-2** (2.0 g, 9.26 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y H_2O (20 mL) se adicionó NaOH (14.84 g, 370 mmol) a -20 °C. **3-3** (4.94 g, 18.52 mmol, 3.18 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (50 mL x 3). La capa de DCM combinada se lavó con solución de NaCl saturada (25 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **3-4** (1.02 g, 39% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000445] Paso 3: A una solución de **3-4** (1.02 g, 3.59 mmol) en MeOH (20 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (526 mg, 0.72 mmol) y TEA (1.49 mL, 10.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h bajo atmósfera de CO (3 MPa). Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **3-5** (630 mg, 72% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000446] Paso 4: A una solución de **3-5** (630 mg, 2.58 mmol) en THF (10 mL) se adicionó $LiBH_4$ (170 mg, 7.74 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla

de reacción se extinguió por $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida y para dar **3-6** (380 mg, 68% de rendimiento) como un aceite verde.

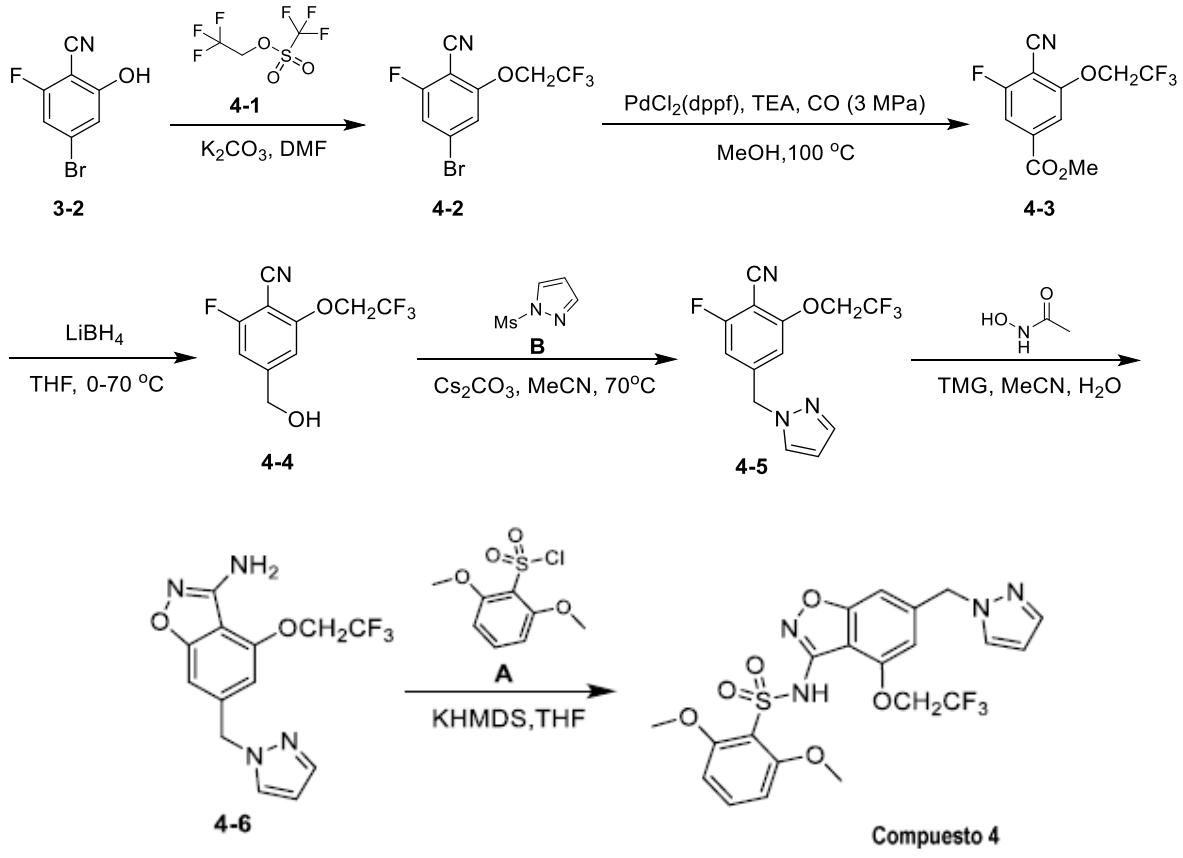
[000447] Paso 5: A una solución de **3-6** (380 mg, 1.76 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se adicionó el **Compuesto B** (308 mg, 2.11 mmol) y Cs_2CO_3 (688 mg, 2.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Entonces, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **3-7** (220 mg, 47% de rendimiento) como un aceite de naranja. LCMS: 268.0 $[M+H]^+$.

[000448] Paso 6: A una solución de **3-7** (220 mg, 0.82 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y agua (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (185 mg, 2.46 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (566 mg, 0.56 mL, 4.92 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **3-8** (150 mg, 47% de rendimiento) como un sólido verde. LCMS: 281.0 $[M+H]^+$.

[000449] Paso 7: A una solución de **3-8** (150 mg, 0.54 mmol) en THF (3 mL) se adicionó *t*-BuOK (182 mg, 1.62 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Entonces se adicionó el **Compuesto A** (255 mg, 1.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó por

HPLC preparativa para dar el **Compuesto 3** (22 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 481.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (t, J = 72 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.75 (s, 6H). RMN ^{19}F: (376 MHz, DMSO-d_6) δ -83.46 (s).

Ejemplo 4: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 4)



[000450] Paso 1: A una solución de **3-2** (3.00 g, 13.95 mmol)

en DMF anhidro (25 mL) se adicionó K_2CO_3 (5.78 g, 41.85 mmol) y **4-1** (3.017 mL, 20.93 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 mL), se diluyó con acetato de etilo (20 mL × 3), se lavó con NaCl saturado (20 mL × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **4-2** (3,8 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000451] Paso 2: A una solución de **4-2** (3.8 g, 12.79 mmol) en MeOH (40 mL) se adicionó TEA (3.88 g, 38.38 mmol, 5.3 mL) y Pd(dppf)Cl2 (936.02 mg, 1.28 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de CO (3 MPa). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **4-3** (2.9 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000452] Paso 3: A una solución de **4-3** (2.9 g, 10.58 mmol) en THF (50 mL) se adicionó $LiBH_4$ (691.03 mg, 31.73 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **4-4** (1.6 g, 61% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000453] Paso 4: A una solución de **4-4** (1.6 g, 6.45 mmol) en ACN (20 mL) se adicionó el **Compuesto B** (1.13 g, 7.74 mmol) y

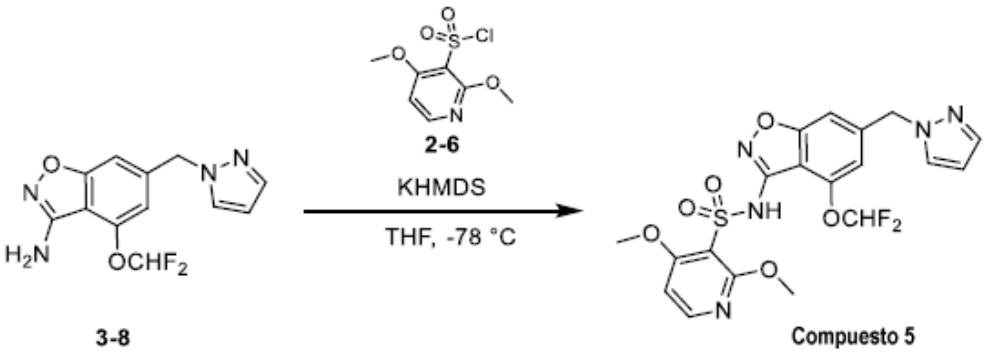
Cs_2CO_3 (2.52 g, 7.74 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h y entonces se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida como un sólido amarillo. LCMS: 300.2 $[M+H]^+$.

[000454] Paso 5: A una solución de **4-5** (1.2 g, 4.02 mmol) en ACN/H_2O (18 mL/2 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (0.739 mL, 12.07 mmol) y se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2.77 g, 24.12 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h y entonces se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **4-6** (600 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 313.0 $[M+H]^+$.

[000455] Paso 6: A una solución de **4-6** (100 mg, 0.32 mmol) en THF (5 mL) se adicionó bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.28 mL, 1.28 mmol, 1 M) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Entonces se adicionó el **Compuesto A** (113 mg, 0.481 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el **Compuesto 4** (50 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 513.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s,

6H).

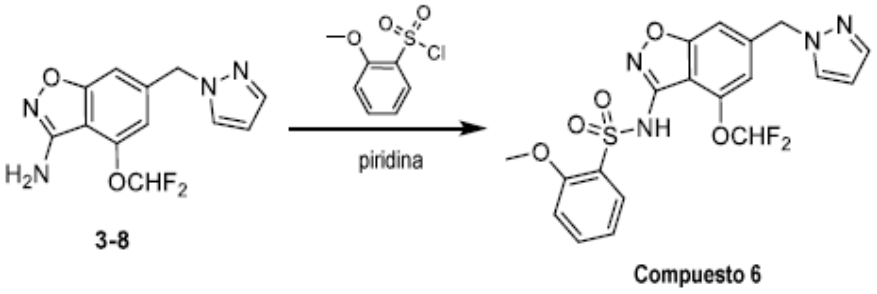
Ejemplo 5: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 5)



[000456] A una solución de **3-8** (90 mg, 0.32 mmol) en THF (10 mL) se adicionó KHMDS (0.184 mL, 1.28 mmol) a -78°C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. **2-6** (114.49 mg, 0.48 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a la mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 5** (2.68 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: Tr: 1.057 min; MS m/z (ESI): 482.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 – 6.70 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.79 (s, 6H).

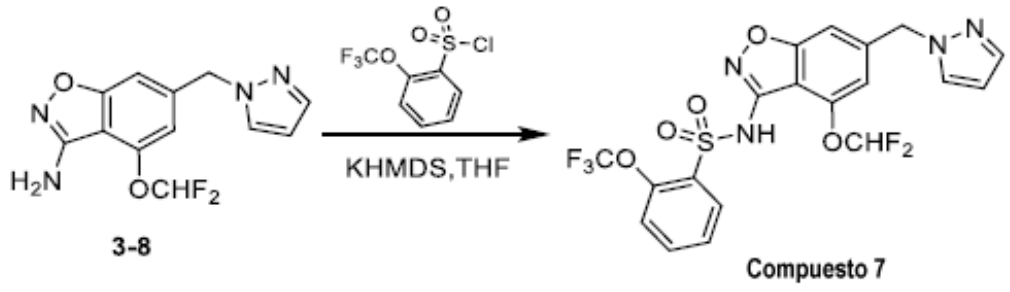
Ejemplo 6: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2-

metoxibencenosulfonamida (Compuesto 6)



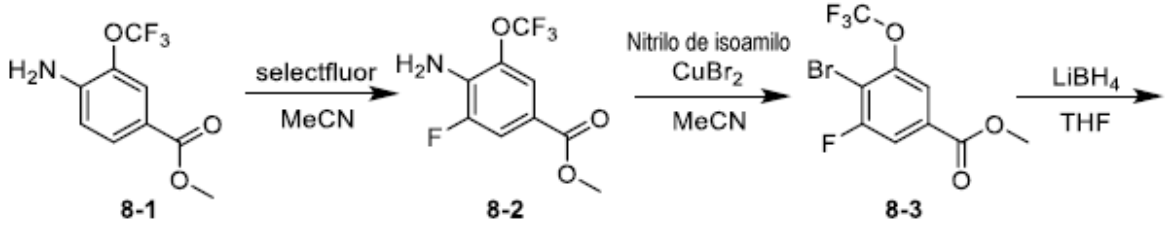
[000457] A una solución de **3-8** (100 mg, 0.35 mmol) en piridina (10 mL) se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (147 mg, 0.71 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 6** (38 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 451.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J =7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.42 (m, 2H), 7.29 – 6.74 (m, 5H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (Compuesto 7)

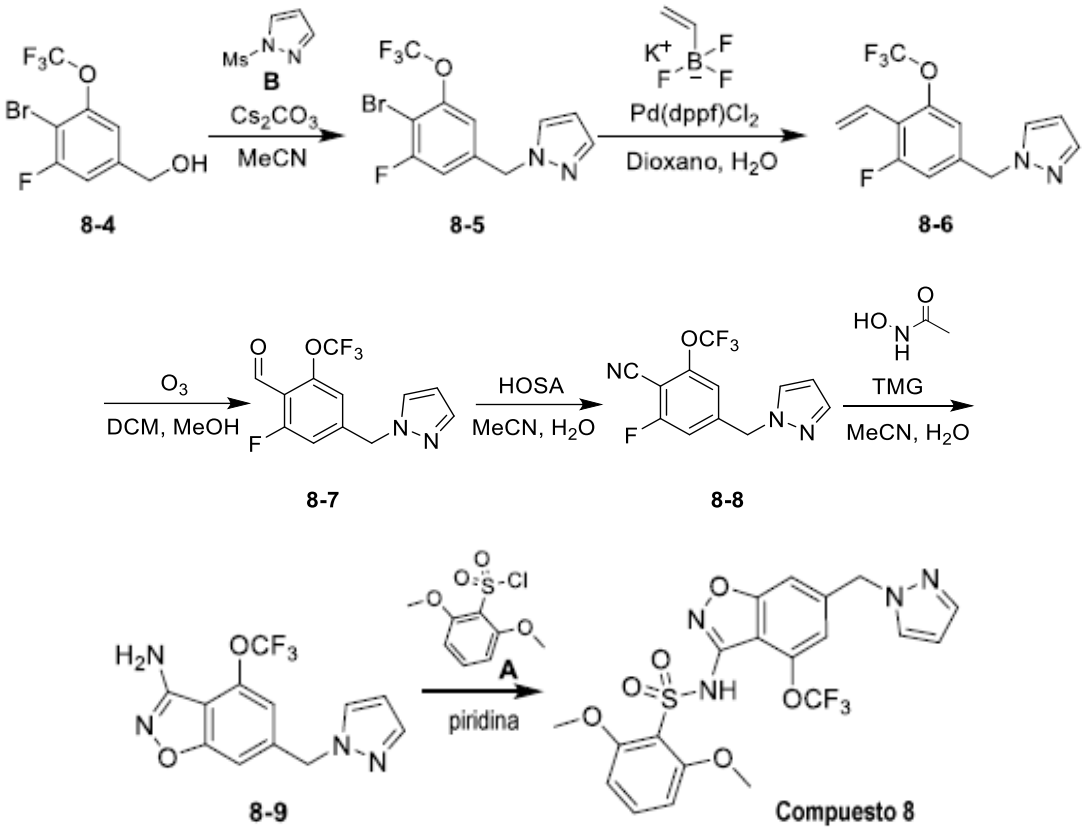


[000458] A una solución de **3-8** (120 mg, 0.43 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se adicionó bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.39 mL, 1.71 mmol) a -78 °C durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (168 mg, 0.64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó mediante salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 7** (23.0 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 505.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (bs, 1H), 8.07 (t, J = 77.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H).

Ejemplo 8: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 8)



8-1 8-2 8-3



[000459] Paso 1: A una solución de **8-1** (25 g, 106 mmol) en MeCN (500 mL) se adicionó selecfluor (75.3 g, 213 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **8-2** (4.20 g, 16% de rendimiento) como un sólido naranja.

[000460] Paso 2: A una solución de **8-2** (1.50 g, 5.93 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se adicionó $CuBr_2$ (1.59 g, 7.11 mmol)

y nitrito de isopentilo (1.04 mL, 7.70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) a la solución. Entonces de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar el correspondiente **8-3** (800 mg, 46% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000461] Paso 3: A una solución de **8-3** (2.40 g, 7.57 mmol) en tetrahidrofurano (24 mL) se adicionó $LiBH_4$ (0.49 g, 22.71 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró en vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **8-4** (1.3 g, 59% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000462] Paso 4: A una solución de **8-4** (1.3 g, 4.50 mmol) en acetonitrilo (13 mL) se adicionó el **Compuesto B** (0.79 g, 5.40 mmol) y Cs_2CO_3 (1.76 g, 5.40 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Entonces la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **8-5** (600 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 339.1 $[M+H]^+$.

[000463] Paso 5: A una solución de **8-5** (300 mg, 0.95 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (3 mL) se adicionó viniltrifluoroborato de potasio (380 mg, 2.84 mmol), Cs_2CO_3 (924 mg, 2.84 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **8-6** (200 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 287.0 $[M+H]^+$.

[000464] Paso 6: Una solución de **8-6** (200 mg, 0.76 mmol) en diclorometano (5 mL) y metanol (1 mL) a -78 °C bajo atmósfera de O_3 durante 10 min. Entonces se adicionó sulfuro de dimetilo (5 mL) a la solución. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **8-7** (150 mg, 74% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS:289.0 $[M+H]^+$.

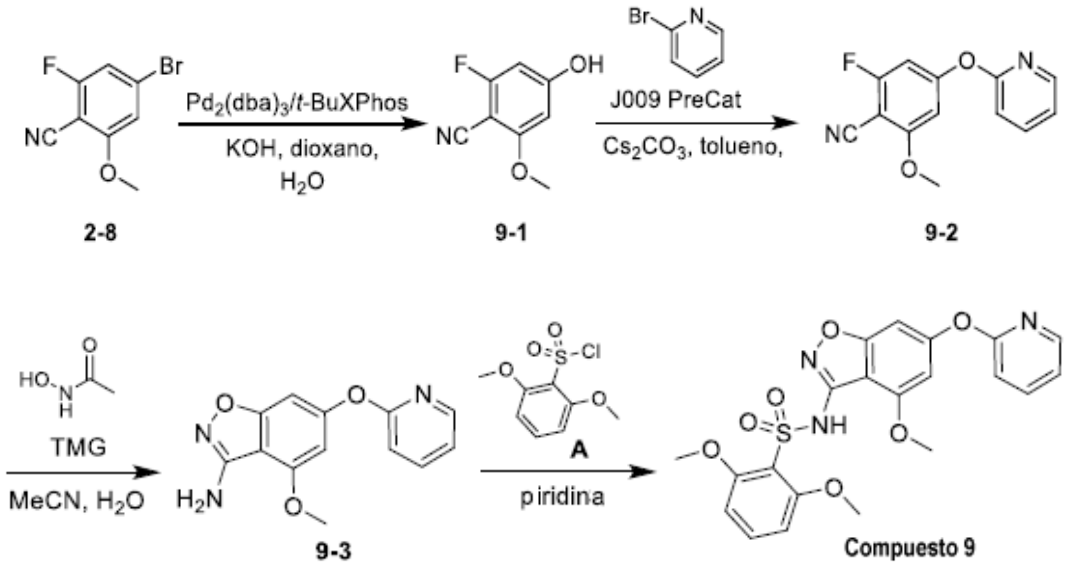
[000465] Paso 7: A una solución de **8-7** (150 mg, 0.56 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y H_2O (10 mL) se adicionó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (191 mg, 1.68 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en

gel de sílice ultrarrápida para proporcionar el correspondiente **8-8** (30 mg, 20% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 286.0 $[M+H]^+$.

[000466] Paso 8: A una solución de **8-8** (30 mg, 0.11 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron N-hidroxiacetamida (24 mg, 0.32 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (73 mg, 0.63 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **8-9** (20 mg, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 299.0 $[M+H]^+$.

[000467] Paso 9: A una solución de **8-9** (20 mg, 0.07 mmol) en piridina (5 mL) se adicionó cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo (32 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 8** (1.5 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 499.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.54 (s, 6H).

Ejemplo 9: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(piridin-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 9)



[000468] Paso 1: A una solución de **2-8** (2.00 g, 8.69 mmol) se adicionó *t*-BuXPhos (1.11 g, 2.61 mmol), Koh (1.46 g, 26.08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1.46 g, 26.08 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 horas bajo N_2. Se adicionó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó mediante salmuera (15 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar el **9-1** (1.3 g, 89% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 168.1 $[M+H]^+$.

[000469] Paso 2: A una mezcla de **9-1** (200 mg, 1.20 mmol) y 2-bromopiridina (0.344 mL, 3.59 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (390 mg, 1.20 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. Entonces se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Entonces de la

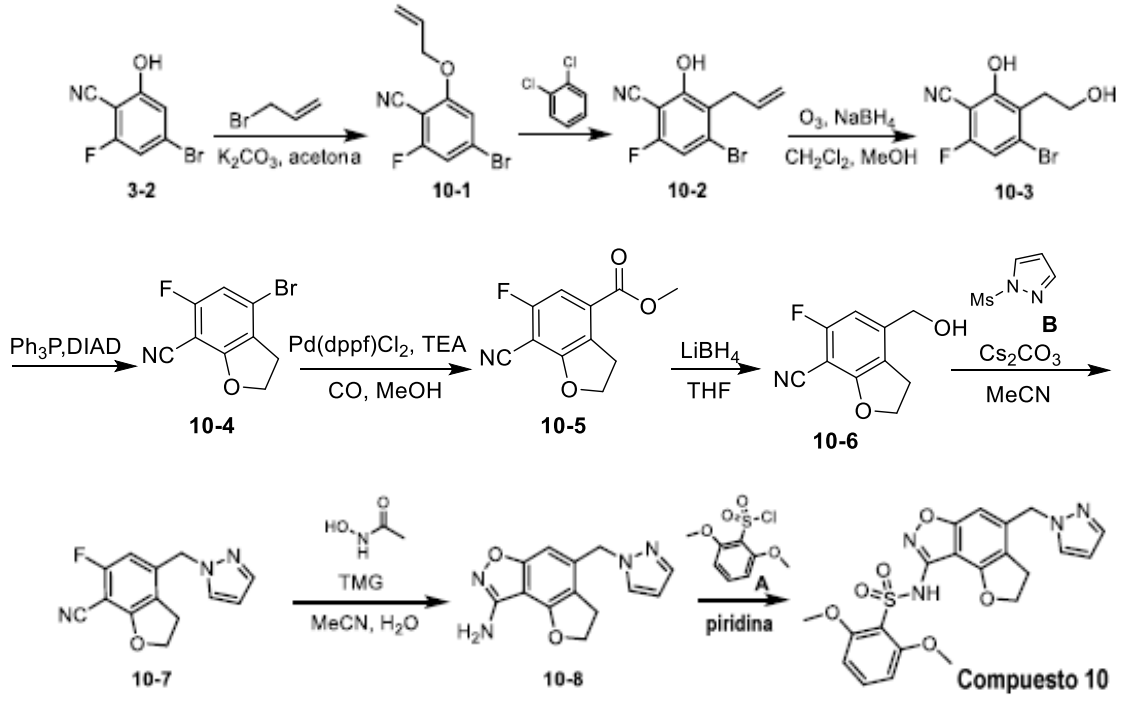
extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **9-2** (230 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 245.0 $[M+H]^+$.

[000470] Paso 3: A una mezcla de **9-2** (230 mg, 0.94 mmol), N-hidroxiacetamida (141 mg, 1.88 mmol) y agua (0.5 mL) en MeCN (5 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.24 mL, 1.88 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **9-3** (180 mg, 74% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 258.0 $[M+H]^+$.

[000471] Paso 4: A una mezcla de **9-3** (30 mg, 0.12 mmol) en piridina (2 mL) se adicionó cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo (27.60 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 9** (14 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 458.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 10: Síntesis de 7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(prop-2-in-1-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona (Compuesto 10)



[000472] Paso 1: A una mezcla de **3-2** (2.0 g, 9.26 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1.21 mL, 13.89 mmol) en acetona (30 mL) se adicionó carbonato de potasio (3.8 g, 27.78 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Entonces se adicionó agua (30 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un

residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener el **10-1** (1.2 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000473] Paso 2: Se agitó una mezcla de reacción de **10-1** (1.2 g, 4.69 mmol) en 1,2-diclorobenceno (12 mL) a 180 °C durante 16 h bajo N_2. Entonces se adicionó agua (30 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar el **10-2** (0.6 g, 50%) como un sólido blanco.

[000474] Paso 3: **10-2** (3.1 g, 12.11 mmol) se disolvió en DCM (30 mL) y MeOH (30 mL). La solución se enfrió a -78 °C y se trató con O_3 hasta que persistió un color azul pálido. Se burbujeó O_2 a través de la mezcla durante 5 min, entonces se adicionó lentamente $NaBH_4$ (920 mg, 24.22 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con HCl 1N (50 mL), $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar **10-3** (1.78 g, 57% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: 258.2 $[M+H]^+$.

[000475] Paso 4: A una mezcla de **10-3** (1.78 g, 6.86 mmol) y PPh_3 (2.70 g, 10.28 mmol) en THF (20 mL) se adicionó DIAD

(2.04 mL, 10.28 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Entonces se adicionó agua (30 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **10-4** (1.2 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000476] Paso 5: A una mezcla de **10-4** (0.06 g, 0.25 mmol) y TEA (0.052 mL, 0.37 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (0.02 g, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de CO (3 MPa) durante 16 h. Entonces se adicionó agua (5 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (10 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **10-5** (30 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000477] Paso 6: A una mezcla de **10-5** (0.42 g, 1.90 mmol) en THF (8 mL) se adicionó $LiBH_4$ (0.08 g, 3.80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Se adicionó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar **10-6** (360 mg, 98% de rendimiento) como

un aceite incoloro. LCMS:194.0 $[M+H]^+$.

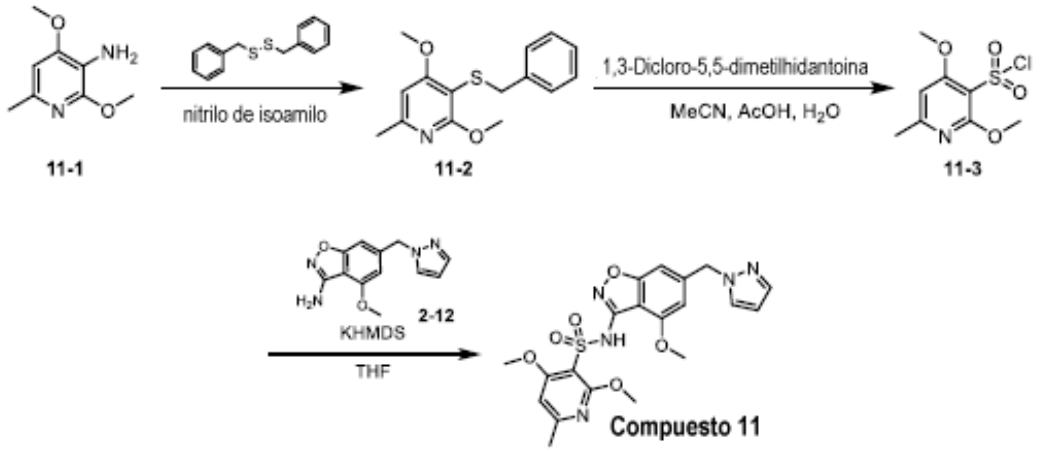
[000478] Paso 7: A una mezcla de **10-6** (0.18 g, 0.93 mmol), **Compuesto B** (0.16 g, 1.12 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (0.36 g, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Entonces se adicionó agua (30 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar el **10-7** (110 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 243.9 $[M+H]^+$.

[000479] Paso 8: A una mezcla de **10-7** (55 mg, 0.23 mmol), N-hidroxiacetamida (51 mg, 0.68 mmol) y agua (0.1 mL) en MeCN (0.9 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.18 mL, 1.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Entonces se adicionó agua (10 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **10-8** (20 mg, 33% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 257.1 $[M+H]^+$.

[000480] Paso 9: A una mezcla de **10-8** (20 mg, 0.078 mmol) en

piridina (2 mL) se adicionó el **Compuesto A** (37 mg, 0.156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1.5 h y entonces se concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 10** (1.0 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 457.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

Ejemplo 11: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 11)



[000481] Paso 1: A una mezcla de **11-1** (10.0 g, 59.5 mmol) en MeCN (100 mL) se adicionó disulfuro de dibencilo (29.3 g, 119 mmol) y ácido L(+)-Ascórbico (5.24 g, 29.8 mmol). Entonces se adicionó nitrito de isoamilo (25.8 g, 220 mmol) a esta mezcla

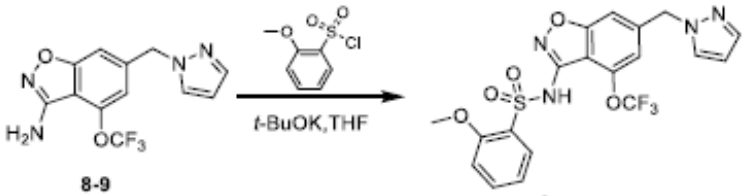
de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **11-2** (4.4 g, 27% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 276.1 $[M+H]^+$.

[000482] Paso 2: A una mezcla de **11-2** (1.00 g, 3.63 mmol) en MeCN (20 mL), AcOH (2.5 mL) y agua (5 mL) se adicionó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (858 mg, 4.36 mmol) a -15°C. Esta mezcla de reacción se calentó a 25 °C con agitación durante 1 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Después de la extracción con DCM (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **11-3** (660 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 251.9 $[M+H]^+$.

[000483] Paso 3: A una mezcla de **2-12** (18 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.15 mL, 0.15 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionaron **11-3** (29 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 11** (5 mg, 15% de rendimiento). LCMS: 460.3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 – 6.60 (m, 3H), 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

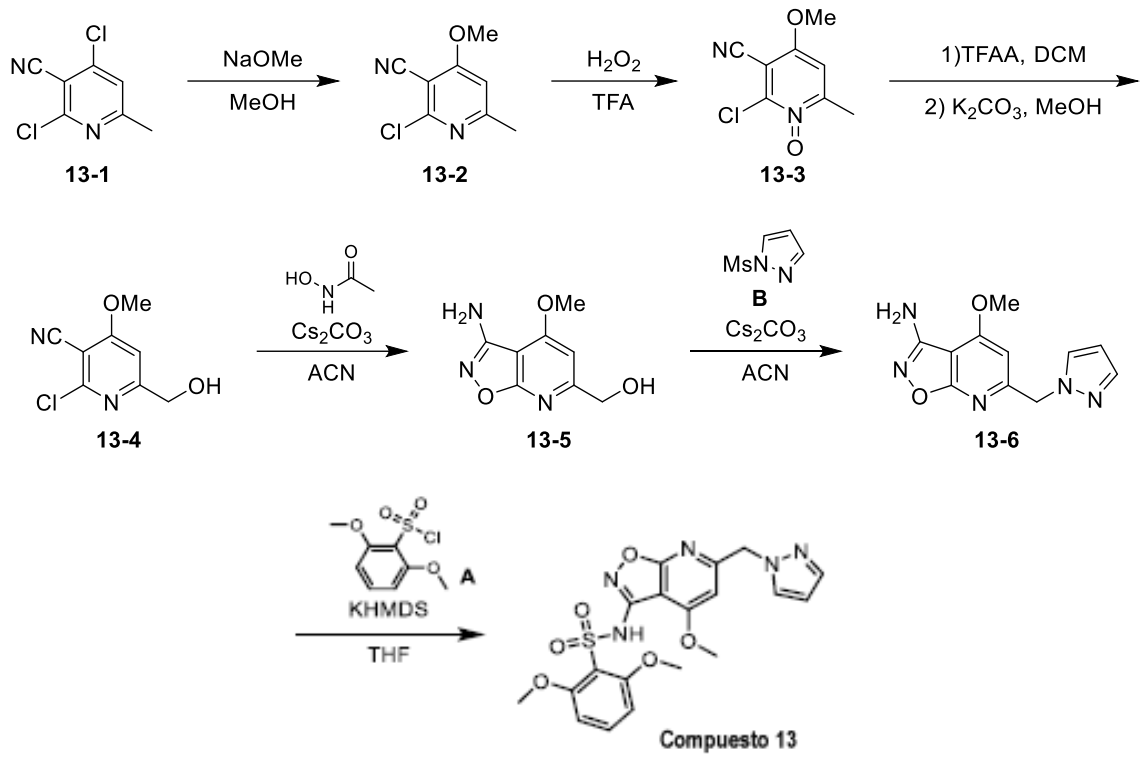
Ejemplo 12: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 12)



8-9 Compuesto 12

[000484] Paso 1: A una mezcla de **8-9** (20 mg, 0.07 mmol) en THF (3 mL) se adicionó *t*-BuOK (21 mg, 0.20 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0.5 h. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (21 mg, 0.10 mmol) y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 12** (2 mg, 6 % de rendimiento). LCMS: 469.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxisoxazolo[5,4-b]piridin-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 13)



[000485] Paso 1: A una solución de **13-1** (10.0 g, 53.5 mmol) en MeOH (100 mL) se adicionó NaOMe (5.78 g, 107 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °Cdurante 5 horas bajo N_2. Se adicionó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío para obtener **13-2** (5.0 g, 51%) como un sólido blanco. LCMS: 183.1 $[M+H]^+$.

[000486] Paso 2: A una solución de **13-2** (2.1 g, 11.5 mmol) en TFA (25 mL) se adicionó H_2O_2 (3.91 g, 34.5 mmol, 30%). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. Se adicionó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **13-3** (1.6 g, 70%) como un sólido blanco. LCMS: 199.0 $[M+H]^+$.

[000487] Paso 3: A una solución de **13-3** (900 mg, 4.5 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó TFAA (2.86 g, 22.7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h. Esta mezcla de reacción se concentró en el vacío para dar un residuo. A este residuo se adicionaron MeOH (10 mL) y K_2CO_3 (3.13 g, 22.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **13-4** (280 mg, 31%) como un sólido blanco. LCMS: 199.3 $[M+H]^+$.

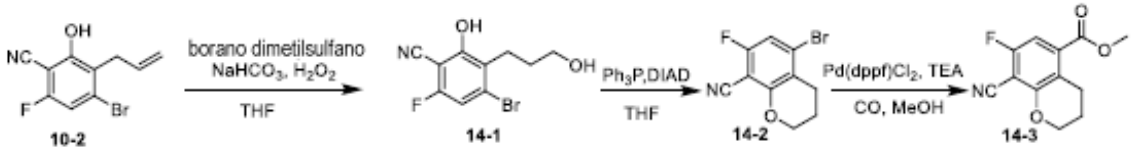
[000488] Paso 4: A una solución de **13-4** (280 mg, 1.41 mmol) en MeCN (4 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (318 mg, 4.23 mmol) y Cs_2CO_3 (1.38 g, 4.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Esta mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **13-5** (150 mg, 54%) como un sólido blanco. LCMS: 196.2 $[M+H]^+$.

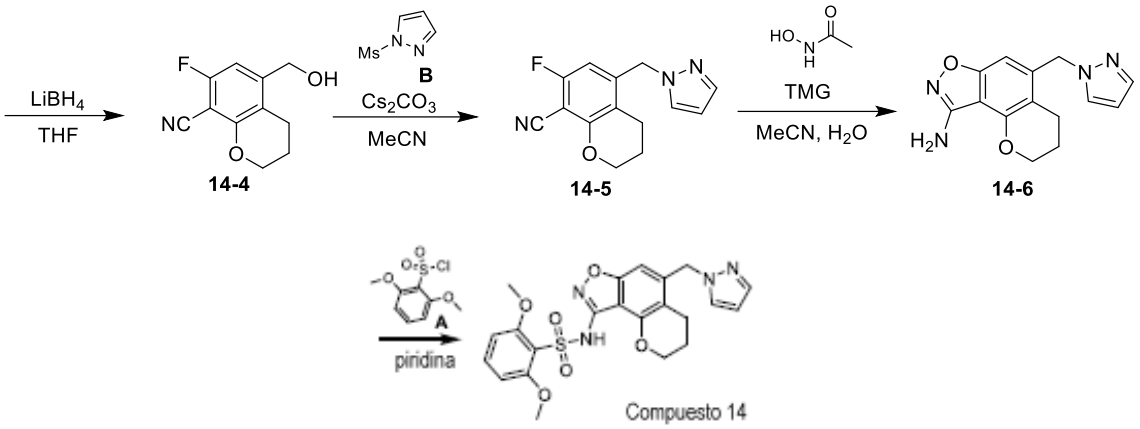
[000489] Paso 5: A una solución de **13-5** (150 mg, 0.77 mmol) en MeCN (4 mL) se adicionó **B** (135 mg, 0.923 mmol) y Cs_2CO_3

(301 mg, 0.923 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Esta mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **13-6** (28 mg, 8%) como un sólido blanco. LCMS: 246.1 $[M+H]^+$.

[000490] Paso 6: A una mezcla de **13-6** (20 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.12 mL, 0.12 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. **A** (28.9 mg, 0.12 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 13** (5 mg, 13% de rendimiento). LCMS: 446.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 6H).

Ejemplo 14: Síntesis de N-(5-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 14)





[000491] Paso 1: A una solución **10-2** (10.0 g, 39.1 mmol) en THF (100 mL) se adicionó borano dimetilsulfano (3.26 g, 43.0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. Entonces se adicionó peróxido de hidrógeno al 30% (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso (3.28 g, 39.1 mmol) gota a gota a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces la mezcla se acidificó a pH ~2 por HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **14-1** (6.8 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 273.1 $[M+H]^+$.

[000492] Paso 2: A una mezcla de **14-1** (6.83 g, 25.0 mmol) y PPh_3 (7.22 g, 27.5 mmol) en THF (70 mL) se adicionó DIAD (6.16 mL, 35.0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (60 mL). Entonces de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **14-2** (4.0 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000493] Paso 3: A una mezcla de **14-2** (4.0 g, 15.8 mmol) y TEA (6.5 mL, 47.3 mmol) en MeOH (40 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (1.2 g, 1.6 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C bajo atmósfera de CO (3 MPa) durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **14-3** (2.1 g, 55% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000494] Paso 4: A una mezcla de **14-3** (2.05 g, 8.72 mmol) en THF (20 mL) se adicionó $LiBH_4$ (576 mg, 26.2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Se adicionó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **14-4** (1.52 g, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: 208.2 $[M+H]^+$.

[000495] Paso 5: A una mezcla de **14-4** (1.52 g, 7.34 mmol), el **Compuesto B** (1.28 g, 8.81 mmol) en MeCN (15 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (2.87 g, 8.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Se adicionó agua (50 mL) y la

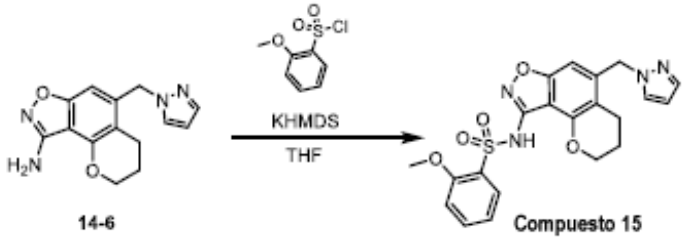
mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **14-5** (1.56 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 258.2 $[M+H]^+$.

[000496] Paso 6: A una mezcla de **14-5** (1.56 g, 6.07 mmol), N-hidroxiacetamida (1.36 g, 18.21 mmol) y agua (1.5 mL) en MeCN (15 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (4.2 mL, 36.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para proporcionar **14-6** (1.22 g, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 271.3 $[M+H]^+$.

[000497] Paso 7: A una mezcla de **14-6** (50 mg, 0.19 mmol) en piridina (3 mL) se adicionó **A** (109 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 14** (5.1 mg, 2% de rendimiento). LCMS: 471.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz,

1H), 5.41 (s, 2H), 4.26 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H).

Ejemplo 15: Síntesis de N-(5-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 15)

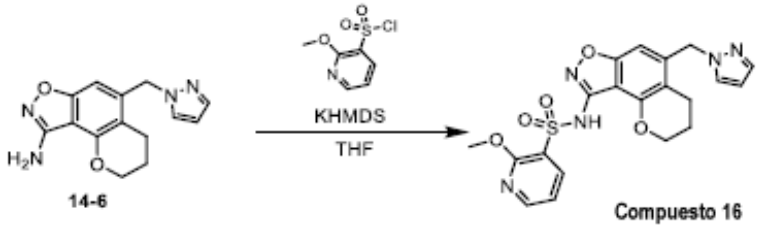


14-6 Compuesto 15

[000498] Paso 1: A una mezcla de **14-6** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (46 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 15** (13 mg, 27% de rendimiento). LCMS: 441.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H).

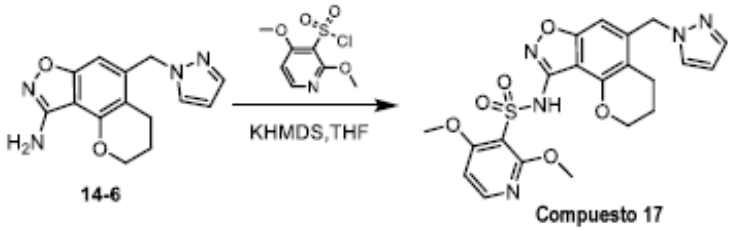
Ejemplo 16: Síntesis de *N*-(5-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-

dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 16)



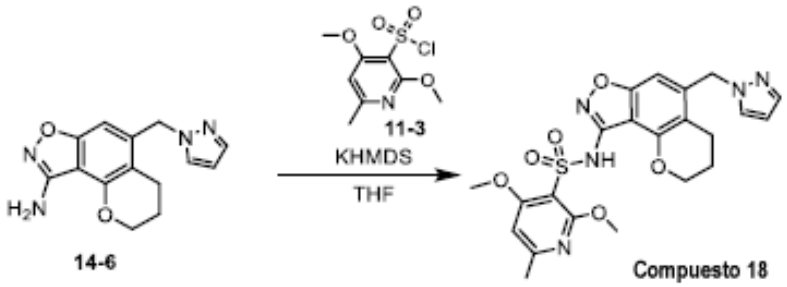
[000499] A una mezcla de **14-6** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.22 mL, 0.22 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxipiridina-3-sulfonilo (39 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Prep para obtener el **Compuesto 16** (17 mg, 35% de rendimiento). LCMS: 442.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.10 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 17: Síntesis de N-(5-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 17)



[000500] A una mezcla de **14-6** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.2 mL, 0.20 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (31 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 17** (7 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 472.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H).

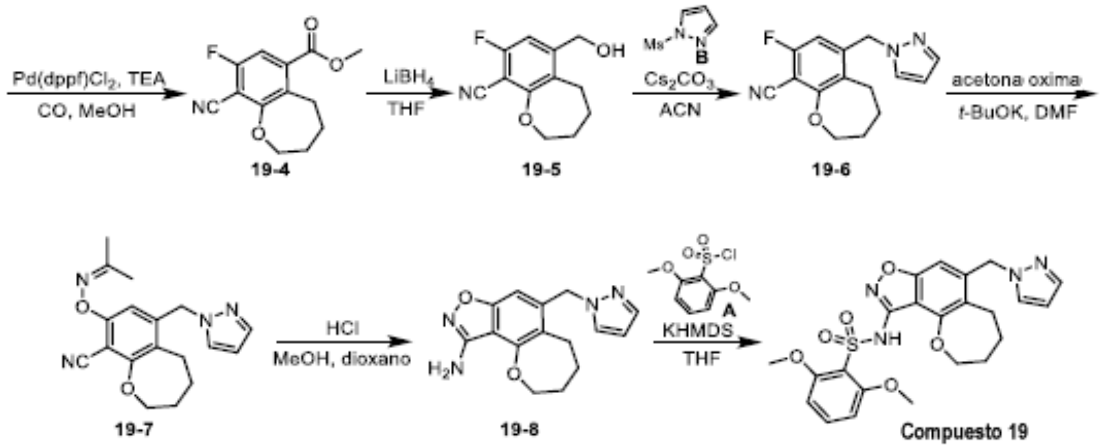
Ejemplo 18: Síntesis de N-(5-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 18)



[000501] A una mezcla de **14-6** (20 mg, 0.07 mmol) en THF (3 mL) se adicionó KHMDS (0.11 mL, 0.11 mmol) [a] -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionaron **11-3** (22 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 18** (5 mg, 15% de rendimiento). LCMS: 486.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.21 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H).

Ejemplo 19: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3,4,5,9,10-hexahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 19)





[000502] Paso 1: A una mezcla de **10-2** (2.5 g, 10 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1.8 g, 15 mmol) en MeCN (50 mL) se adicionó carbonato de potasio (4.1 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se adicionó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-1** (1.6 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000503] Paso 2: A una solución de **19-1** (1.6 g, 5.4 mmol) en DCM (50 mL) se adicionó Catalizador de Grubbs de segunda generación (45.8 mg, 0.054 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-2** (1.2 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000504] Paso 3: A una solución de **19-2** (1.2 g, 4.47 mmol)

en THF (6 mL) y *t*-BuOH (6 mL) se adicionó clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (240 mg, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo H_2. Se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-3** (700 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000505] Paso 4: A una solución de **19-3** (700 mg, 2.59 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (189 mg, 0.26 mmol) y TEA (785 mg, 7.77 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas bajo CO. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **19-4** (300 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000506] Paso 5: A una solución de **19-4** (300 mg, 1.2 mmol) en THF (10 mL) se adicionó $LiBH_4$ (79 mg, 3.6 mmol) a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Entonces se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-5** (150 mg, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000507] Paso 6: A una solución de **19-5** (150 mg, 0.56 mmol)

en MeCN (10 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (218 mg, 0.67 mmol) y el **compuesto B** (90 mg ,0.61 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Entonces se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-6** (80 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 272.3 $[M+H]^+$.

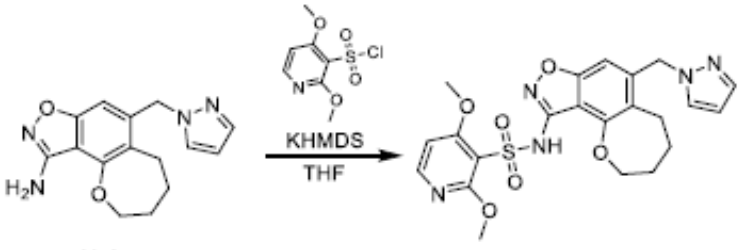
[000508] Paso 7: A una solución de **19-6** (80 mg, 0.29 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó *t*-BuOK (38 mg, 0.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Entonces se adicionó acetona oxima (25 mg, 0.34 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **19-7** (60 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 325.4 $[M+H]^+$.

[000509] Paso 8: A una solución de **19-7** (60 mg, 0.18 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionó HCl 4M en dioxano (5 mL). Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para

obtener **19-8** (40 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 285.2 $[M+H]^+$.

[000510] Paso 9: A una solución de **19-8** (40 mg, 0.14 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.2 mL 0.2 mmol) a -78 °C La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó **A** (66 mg, 0.28 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 19** (11 mg, 16% de rendimiento). LCMS: 485.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H).

Ejemplo 20: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonamida (Compuesto 20)

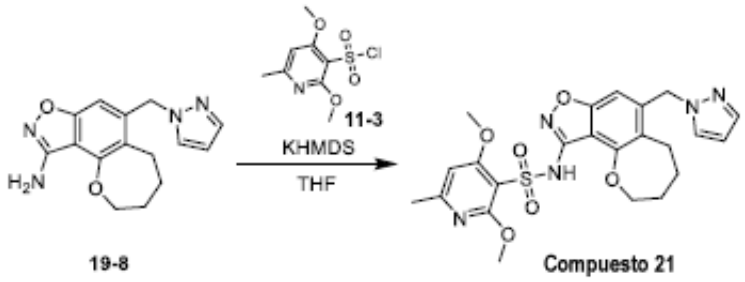


19-8 Compuesto 20

[000511] A una solución de **19-8** (40 mg, 0.14 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.2 mL, 0.2 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (66 mg,

0.28 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 20** (2 mg, 3% de rendimiento). LCMS: 486.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H).

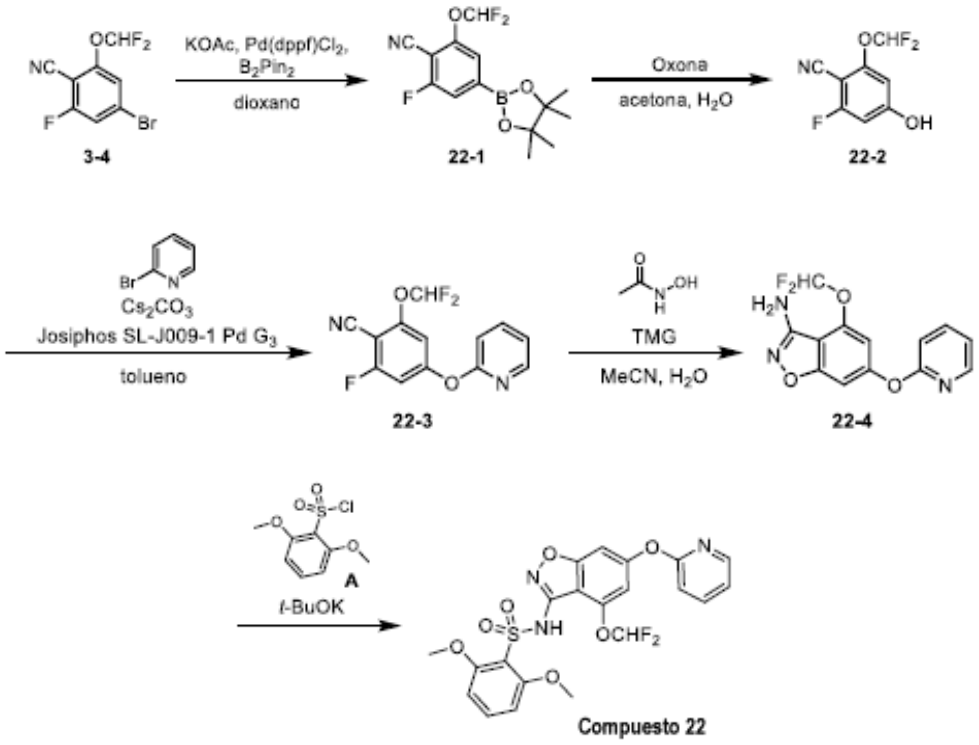
Ejemplo 21: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 21)



[000512] A una solución de **19-8** (60 mg, 0.21 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.30 mL 0.30 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó **11-3** (106 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 21** (2 mg, 2% de rendimiento). LCMS: 500.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz,

1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H).

Ejemplo 22: Síntesis de N-(4-(difluorometoxi)-6-(piridin-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 22)



[000513] Paso 1: A una solución de **3-4** (10.0 g, 37.59 mmol) en dioxano (100 mL) se adicionó bis(pinacolato)diboro (11.5 g, 45.11 mmol), KOAc (7.37 g, 75.19 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2.76 g, 3.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas bajo N_2. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío para dar el producto crudo **22-1** (11.8 g)

como un aceite marrón que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[000514] Paso 2: A una solución de **22-1** (11.77 g, 37.6 mmol) en acetona (100 mL) se adicionó oxona (27.8 g, 45.1 mmol) en H_2O (90 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se adicionó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **22-2** (3.8 g, 49.8% de rendimiento durante dos pasos) como un sólido blanco. LCMS: 202.0 $[M-H]^-$.

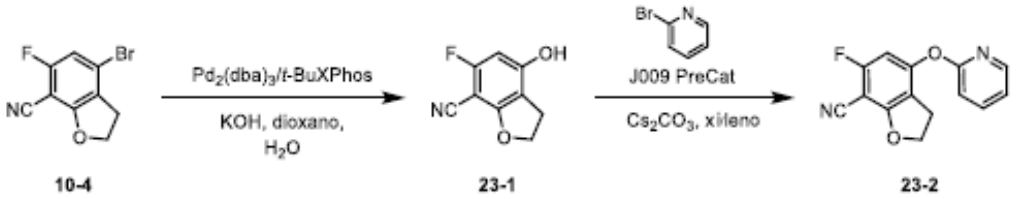
[000515] Paso 3: A una mezcla de **22-2** (3.80 g, 18.7 mmol) y 2-bromopiridina (8.87 g, 56.2 mmol) en tolueno (80 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (18.31 g, 56.2 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (347 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **22-3** (3.1 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 281.0 $[M+H]^+$.

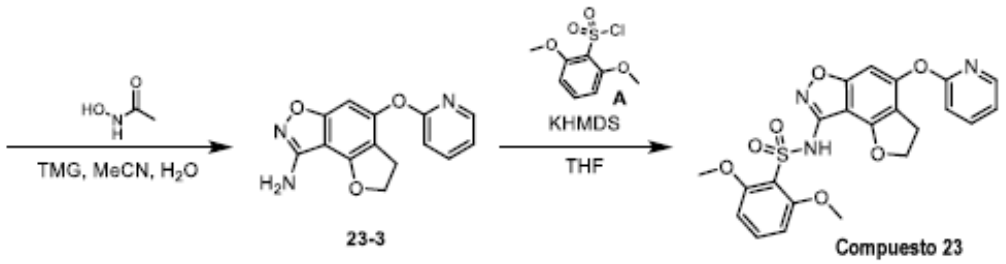
[000516] Paso 4: A una mezcla de **22-3** (500 mg, 1.78 mmol), N-hidroxiacetamida (402 mg, 5.35 mmol) en agua (1 mL) y MeCN (9 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1.17 mL, 10.7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se adicionó

agua (20 mL) a la mezcla. Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **22-4** (350 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 294.0 $[M+H]^+$.

[000517] Paso 5: A una mezcla de **22-4** (80 mg, 0.27 mmol) en THF (2 mL) se adicionó *t*-BuOK (76.5 mg, 0.68 mmol) y **A** (96.7 mg, 0.41 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 22** (16 mg, 12% de rendimiento). LCMS: 494.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 23: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(4-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidrobenzofuro [7,6-d]isoxazol-8-il)bencenosulfonamida (Compuesto 23)





[000518] Paso 1: A una solución de **10-4** (4.0 g, 15.6 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (40 mL) se adicionó *t*-BuXPhos (2.0 g, 4.7 mmol), Koh (2.6 g, 46.9 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4.3 g, 4.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 5-6 mediante HCl acuoso (1 M). Se adicionó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar el **23-1** (2.2 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 178.2 $[M-H]^-$.

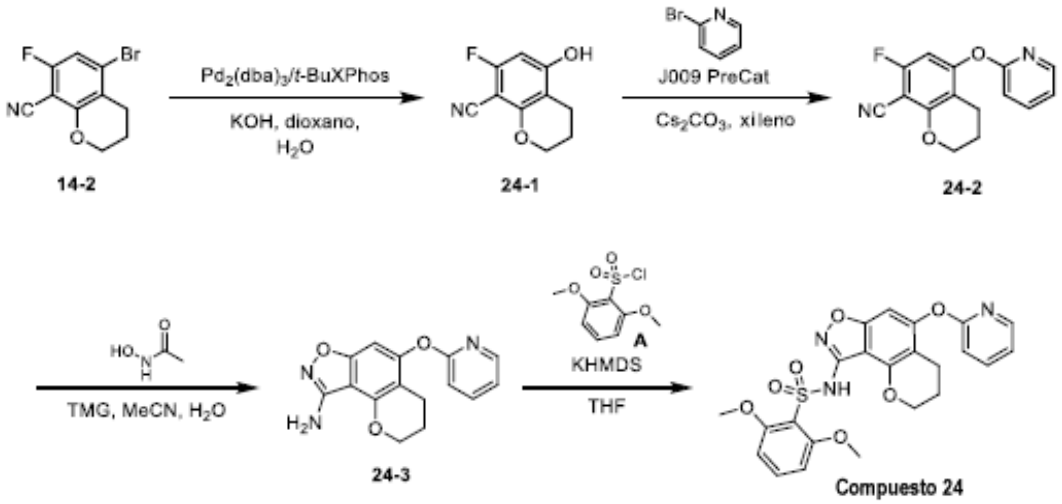
[000519] Paso 2: A una mezcla de **23-1** (200 mg, 1.12 mmol) y 2-bromopiridina (0.28 mL, 3.11 mmol) en xileno (5 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.01 mg, 3.11 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 149 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **23-2** (50 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 257.1 $[M+H]^+$.

[000520] Paso 3: A una mezcla de **23-2** (50 mg, 0.19 mmol), N-hidroxiacetamida (43 mg, 0.57 mmol) y agua (0.3 mL) en MeCN (3 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.14 mL, 1.14 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **23-3** (20 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 270.1 $[M+H]^+$.

[000521] Paso 4: A una mezcla de **23-3** (60 mg, 0.22 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.67 mL, 0.67 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó el Compuesto **A** (79 mg, 0.33 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 23** (15 mg, 14% de rendimiento). LCMS: 470.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.94 (t, J = 9.0 Hz, 2H).

Ejemplo 24: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida

(Compuesto 24)



[000522] Paso 1: A una solución de **14-2** (4.0 g, 15.62 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (40 mL) se adicionó *t*-BuXPhos (1.99 g, 4.69 mmol), Koh (2.63 g, 46.86 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4.29 g, 4.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 5-6 mediante HCl acuoso (1 M). Se adicionó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar el **24-1** (2.6 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 192.2 $[M-H]^-$.

[000523] Paso 2: A una mezcla de **24-1** (200 mg, 1.03 mmol) y 2-bromopiridina (0.28 mL, 3.11 mmol) en xileno (5 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.01 mg, 3.11 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 149 °C durante 12

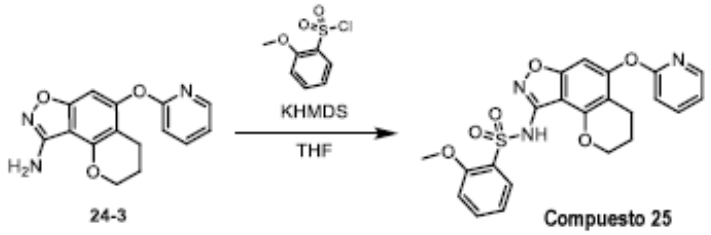
h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **24-2** (100 mg, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 271.1 $[M+H]^+$.

[000524] Paso 3: A una mezcla de **24-2** (100 mg, 0.37 mmol), N-hidroxiacetamida (83 mg, 1.11 mmol) y agua (0.3 mL) en MeCN (3 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.3 mL, 2.22 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida y entonces se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **24-3** (50 mg, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 284.1 $[M+H]^+$.

[000525] Paso 4: A una mezcla de **24-3** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.27 mL, 0.27 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó **A** (38 mg, 0.16 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 24** (5 mg, 10% de rendimiento). LCMS: 484.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.16 – 8.14 (m, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.54

– 7.49 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 1.96 – 1.90 (m, 2H).

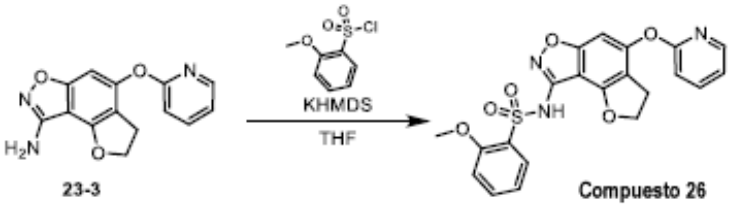
Ejemplo 25: Síntesis de 2-metoxi-N-(5-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 25)



[000526] A una mezcla de **24-3** (60 mg, 0.21 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.42 mL, 0.42 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (65 mg, 0.31 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 25** (19 mg, 20% de rendimiento). LCMS: 454.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.51 – 2.45 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H).

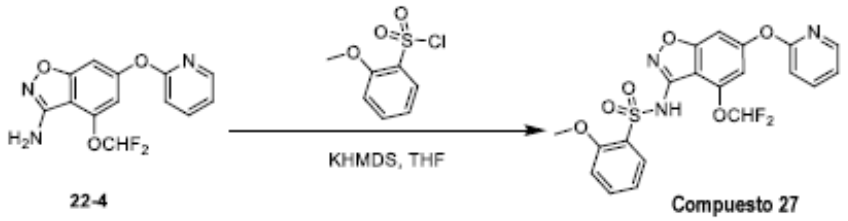
Ejemplo 26: Síntesis de 2-metoxi-*N*-(4-(piridin-2-iloxi)-2,3-

dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-8-il)bencenosulfonamida (Compuesto 26)



[000527] A una mezcla de **23-3** (60 mg, 0.22 mmol) en THF (6 mL) se adicionó KHMDS (0.45 mL, 0.45 mmol) a -78°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (78 mg, 0.38 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para obtener el **Compuesto 26** (12.7 mg, 13% de rendimiento). LCMS: 440.0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.70 – 7.53 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.79 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.93 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

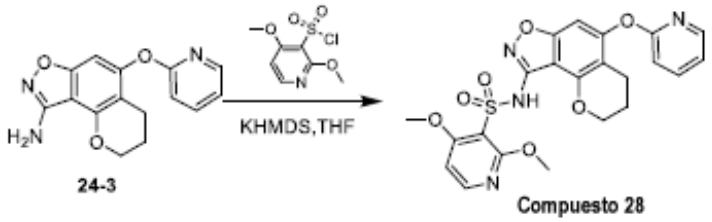
Ejemplo 27: Síntesis de N-(4-(difluorometoxi)-6-(piridin-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 27)



22-4 Compuesto 27

[000528] A una mezcla de **22-4** (70 mg, 0.24 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.48 mL, 0.48 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (84 mg, 0.48 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para dar el **Compuesto 27** (20 mg, 18 % de rendimiento). LCMS: 464.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.39 – 7.14 (m, 5H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 28: Síntesis de 2,4-dimetoxi-N-(5-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)piridin-3-sulfonamida (Compuesto 28)

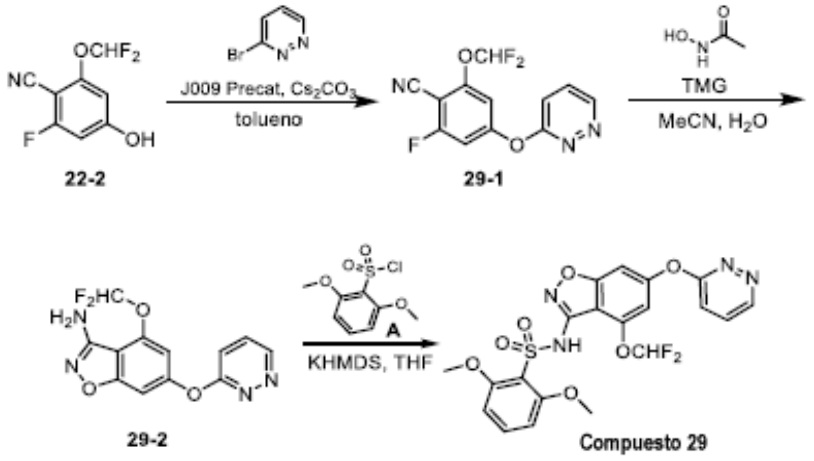


24-3 Compuesto 28

[000529] A una mezcla de **24-3** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.21 mL, 0.21 mmol) a -78°C. La mezcla

se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (30 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 28** (19 mg, 37% de rendimiento). LCMS: 485.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.51 – 2.46 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 2H).

Ejemplo 29: Síntesis de N-(4-(difluorometoxi)-6-(piridazin-3-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 29)



[000530] Paso 1: A una solución de **22-2** (140 mg, 0.69 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó 3-bromo-1,2-diazina (329 mg, 2.07 mmol), Cs_2CO_3 (675 mg, 2.07 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd

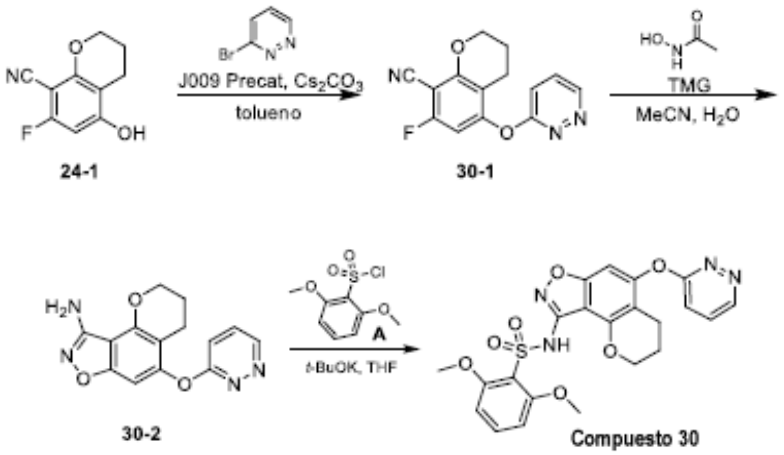
G3 (13 mg, 0.014 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **29-1** (70 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 282.1 $[M+H]^+$.

[000531] Paso 2: A una solución de **29-1** (70 mg, 0.25 mmol) en MeCN (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (56 mg, 0.75 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (172 mg, 1.5 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **29-2** (35 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 295.3 $[M+H]^+$.

[000532] Paso 3: A una solución de **29-2** (35 mg, 0.12 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.24 mL 0.24 mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 0.5 h. Entonces se adicionó **A** (42 mg, 0.18 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 29** (11 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 495.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.29 (s, 1H), 9.10 – 9.07 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 72 Hz, 1H),

7.09 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 30: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(piridazin-3-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 30)



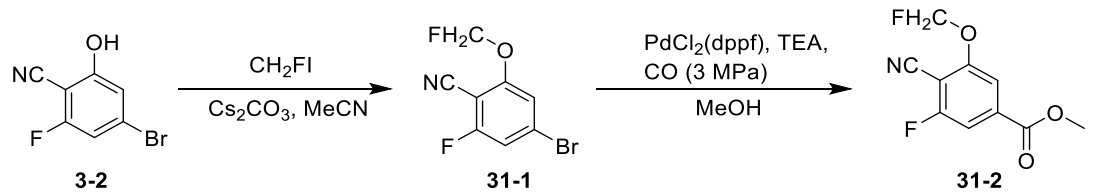
[000533] Paso 1: A una solución de **24-1** (200 mg, 0.99 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó 3-bromo-1,2-diazina (173 mg, 0.99 mmol), Cs_2CO_3 (962 mg, 2.95 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18 mg, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **30-1** (100 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 272.1 $[M+H]^+$.

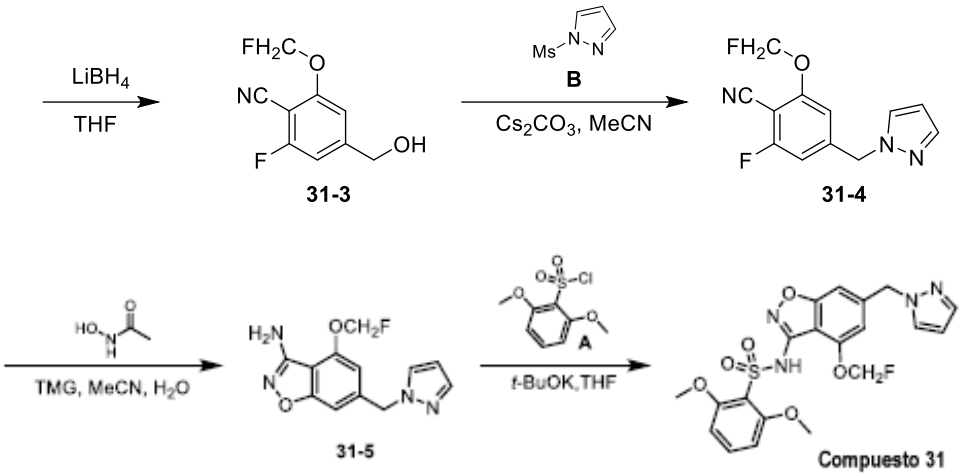
[000534] Paso 2: A una solución de **30-1** (100 mg, 0.37 mmol) en MeCN (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (83 mg, 1.11 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (255 mg, 2.21 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL). La

fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **30-2** (30 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 285.3 $[M+H]^+$.

[000535] Paso 3: A una solución de **30-2** (20 mg, 0.07 mmol) en THF (5 mL) se adicionó *t-BuOK*(16 mg, 0.14 mmol) y se agitó a 0 0 °C durante 0.5 h. Entonces se adicionó **A** (17 mg, 0.07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 30** (6.0 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 485.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (brs, 1H), 9.03 (dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz 1H), 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 – 4.26 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51 – 2.46 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H).

Ejemplo 31: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 31)





[000536] Paso 1: A una solución de **3-2** (5.0 g, 23.15 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (11.3 g, 34.72 mmol) y CH_2FI (5.5 g, 34.72 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **31-1** (4.7 g, 82% de rendimiento) como un sólido verde claro.

[000537] Paso 2: A una solución de **31-1** (5.18 g, 21.0 mmol) en MeOH (60 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (1.53 g, 2.01 mmol) y TEA (8.75 mL, 62.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h bajo atmósfera de CO (3 MPa). Entonces, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **31-2** (4.47 g, 94% de rendimiento) como

un sólido blanco.

[000538] Paso 3: A una solución de **31-2** (800 mg, 7.05 mmol) en THF (15 mL) se adicionó $LiBH_4$ (155 mg, 14.1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió por $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida y para dar **31-3** (600 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 198.2 $[M-H]^-$.

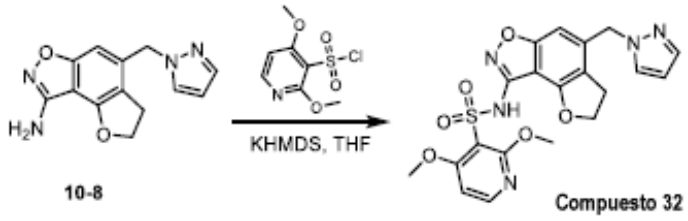
[000539] Paso 4: A una solución de **31-3** (600 mg, 3.02 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se adicionó el **Compuesto B** (542 mg, 3.62 mmol) y Cs_2CO_3 (1.18 g, 3.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Entonces, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **31-4** (550 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 250.2 $[M+H]^+$.

[000540] Paso 5: A una solución de **31-4** (500 mg, 2.01 mmol) en acetonitrilo (9 mL) y H_2O (1 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (452 mg, 6.03 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1.39 g, 6.03 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **31-5** (280 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 263.0 $[M+H]^+$.

[000541] Paso 6: A una solución de **31-5** (50 mg, 0.19 mmol)

en piridina (2 mL) se adicionó **A** (90.0 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el **Compuesto 31** (12 mg, 13% de rendimiento). LCMS: 463.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.90 (d, J = 53.6 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.74 (s, 6H).

Ejemplo 32: Síntesis de N-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuro[7,6-d]isoxazol-8-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 32)

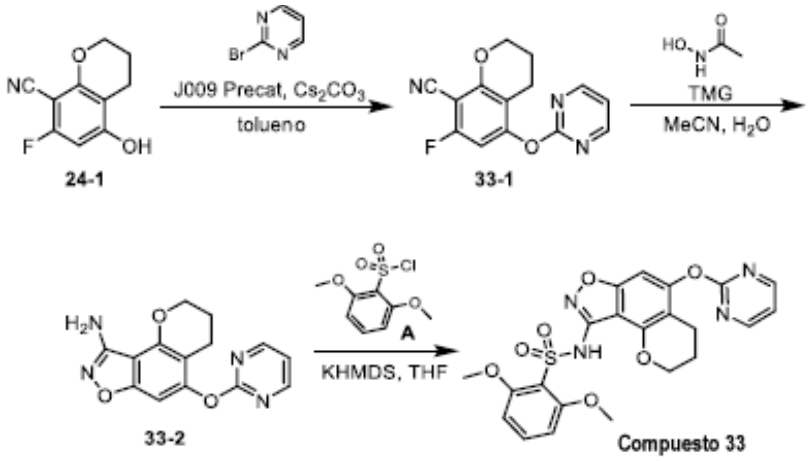


10-8 Compuesto 32

[000542] A una mezcla de **10-8** (30 mg, 0.12 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.24 mL, 0.24 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (47 mg, 0.24 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 32** (2 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 458.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.28 – 8.07 (m, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6

Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

Ejemplo 33: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(pirimidin-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 33)



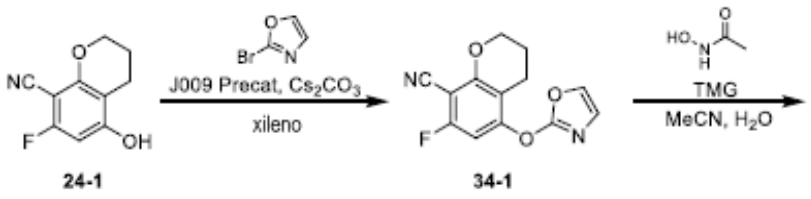
[000543] Paso 1: A una solución de **24-1** (200 mg, 0.99 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó 2-bromopirimidina (173 mg, 0.99 mmol), Cs_2CO_3 (962 mg, 2.95 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18 mg, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **33-1** (50 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 272.1 $[M+H]^+$.

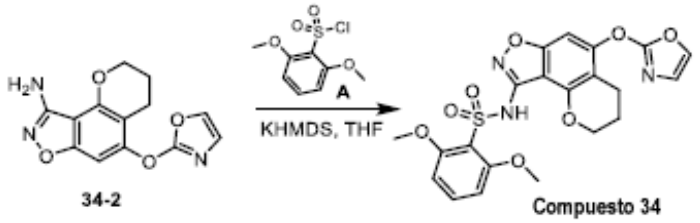
[000544] Paso 2: A una solución de **33-1** (30 mg, 0.11 mmol) en MeCN (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (24 mg, 0.33 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (76 mg, 0.66

mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **33-2** (10 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 285.3 $[M+H]^+$.

[000545] Paso 3: A una solución de **33-2** (10 mg, 0.04 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.11 mL, 0.11 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 min. Entonces se adicionó **A** (8 mg, 0.04 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 33** (1 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 485.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 – 4.17 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H).

Ejemplo 34: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(oxazol-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 34)





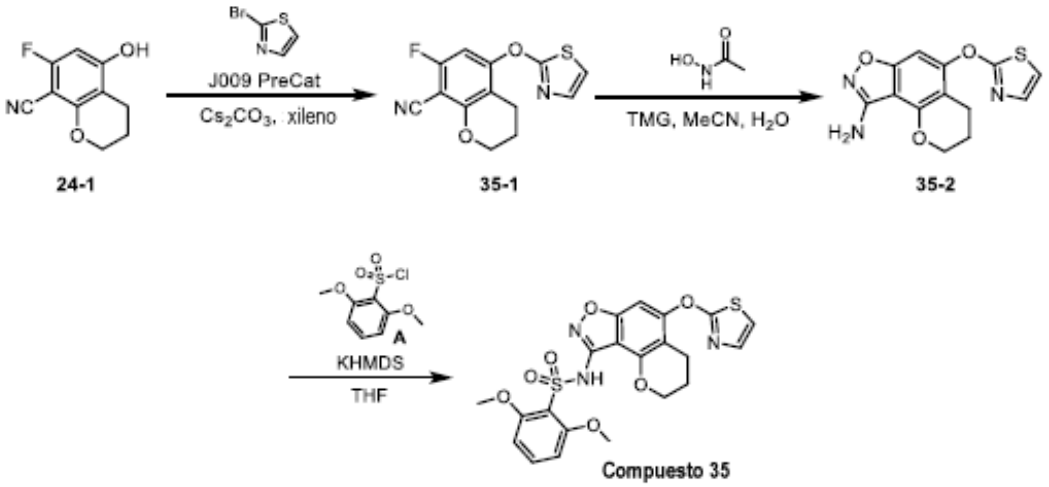
[000546] Paso 1: A una solución de **24-1** (200 mg, 1.03 mmol) en xileno (10 mL) se adicionó 2-bromooxazol (460 mg, 3.10 mmol), Cs_2CO_3 (1.01 g, 3.10 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (96 mg, 0.10 mmol). La mezcla se agitó a 145 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **34-1** (130 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 261.1 $[M+H]^+$.

[000547] Paso 2: A una solución de **34-1** (100 mg, 0.39 mmol) en MeCN (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (52 mg, 0.69 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (165 mg, 1.38 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **34-2** (30 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 274.3 $[M+H]^+$.

[000548] Paso 3: A una solución de **34-2** (10 mg, 0.04 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.11 Ml, 0.11 mmol) y se

agitó a -78 °C durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2,6-dimetoxi bencenosulfonilo (9 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 34** (2 mg, 12% de rendimiento). LCMS: 474.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H).

Ejemplo 35: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(tiazol-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 35)



[000549] Paso 1: A una mezcla de **24-1** (200 mg, 1.04 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol (0.28 mL, 3.11 mmol) en xileno (5 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.01 mg, 3.11 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 149 °C durante 12

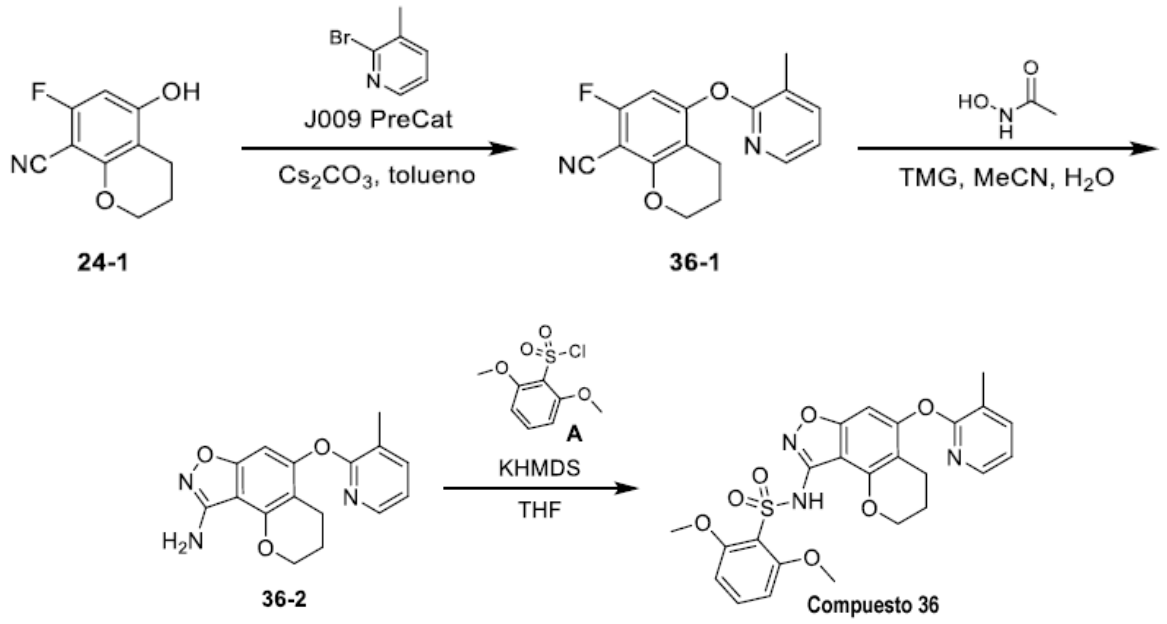
h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **35-1** (60 mg, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 277.1 $[M+H]^+$.

[000550] Paso 2: A una mezcla de **35-1** (50 mg, 0.18 mmol), N-hidroxiacetamida (41 mg, 0.54 mmol) y agua (0.3 mL) en MeCN (3 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.12 mL, 1.09 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Después de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **35-2** (20 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 290.1 $[M+H]^+$.

[000551] Paso 3: A una mezcla de **35-2** (10 mg, 0.04 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.07 mL, 0.07 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. **A** (13 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 35** (1 mg, 6% de rendimiento). LCMS: 490.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz,1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H),

7.18 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H).

Ejemplo 36: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-((3-metilpiridin-2-il)oxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 36)



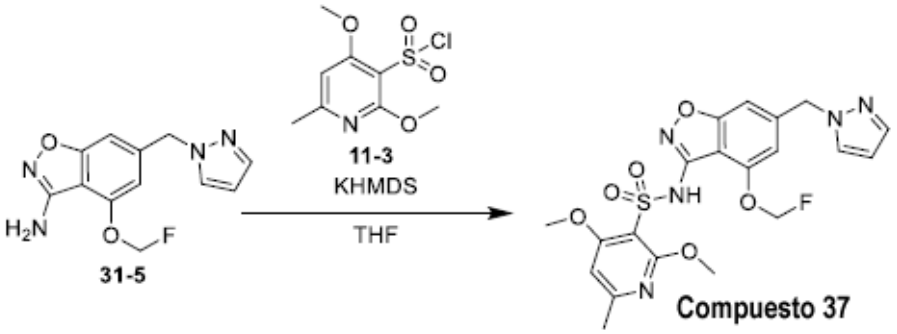
[000552] Paso 1: A una mezcla de **24-1** (200 mg, 1.04 mmol) y 2-bromo-3-metilpiridina (535 mg, 3.11 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.01 g, 3.11 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (19 mg, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **36-1** (150 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 285.2 $[M+H]^+$.

[000553] Paso 2: A una mezcla de **36-1** (150 mg, 0.53 mmol),

N-hidroxiacetamida (119 mg, 1.56 mmol) y agua (0.5 mL) en MeCN (5 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (365 mg, 3.12 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Entonces de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **36-2** (60 mg, 38% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 298.1 $[M+H]^+$.

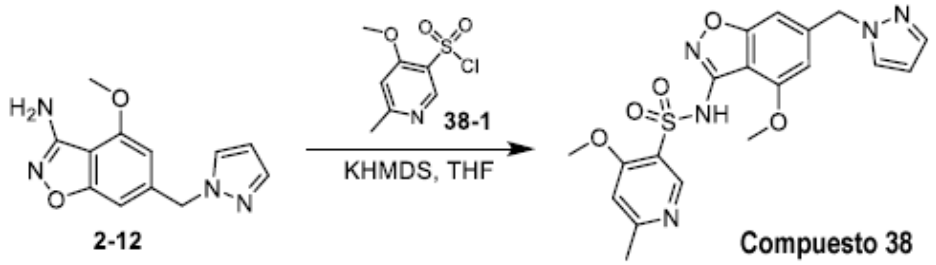
[000554] Paso 3: A una mezcla de **36-2** (10 mg, 0.03 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.07 mL, 0.07 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. **A** (12.0 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 36** (1 mg, 5% de rendimiento). LCMS: 498.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.73 (m, 3H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 2H).

Ejemplo 37: Síntesis de N-(4-(fluorometoxi)-6-(piridin-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 37)



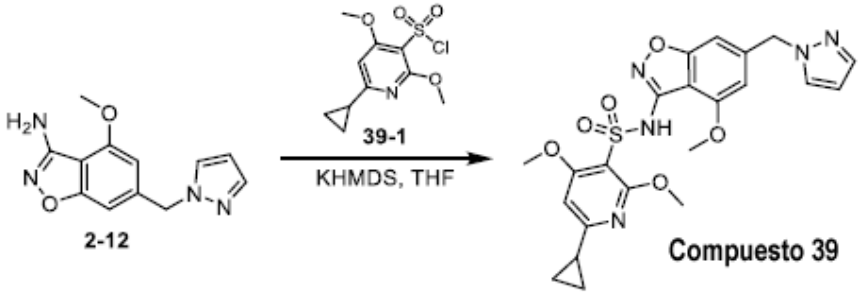
[000555] A una mezcla de **31-5** (20 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.15 mL, 0.15 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Entonces, se adicionaron **11-3** (29 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 37** (10 mg, 29% de rendimiento). LCMS: 478.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (brs, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.93 (d, J = 53.6 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 38: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 38)



[000556] A una mezcla de **2-12** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Entonces se adicionó **38-1** (30.0 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 38** (2.3 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 430.2 $[M+H]^+$.

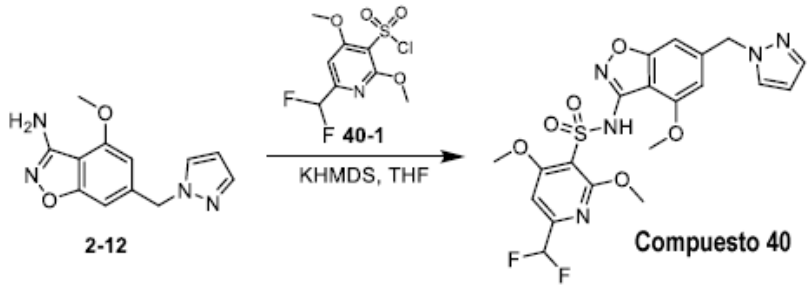
Ejemplo 39: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-ciclopropil-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 39)



[000557] A una mezcla de **2-12** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 1M) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó **39-1** (30.0 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C

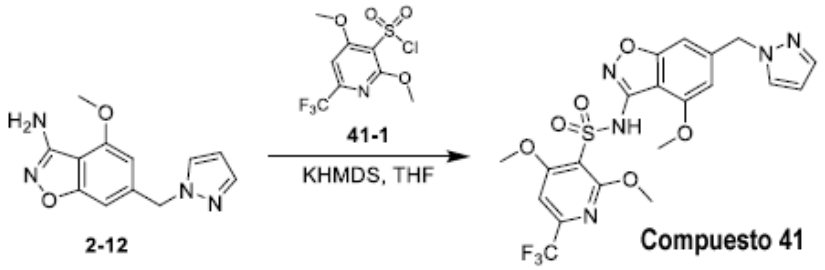
durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 39** (2.2 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 486.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-6-(difluorometil)-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonamida (Compuesto 40)



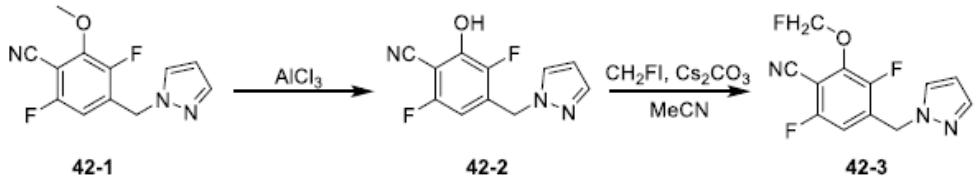
[000558] A una mezcla de **2-12** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Entonces se adicionó **40-1** (30.0 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 40** (1.8 mg, 3% de rendimiento). LCMS: 496.3 $[M+H]^+$.

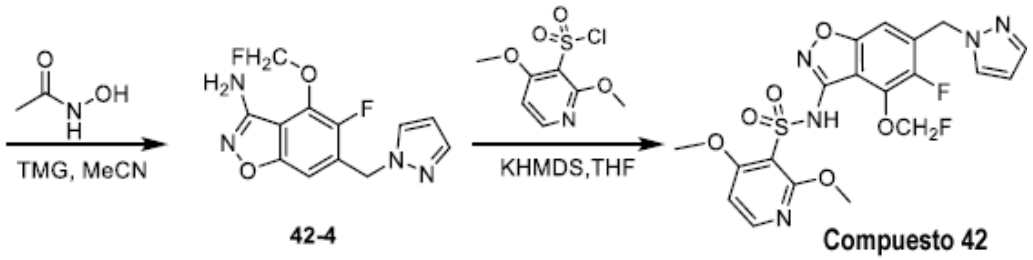
Ejemplo 41: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (Compuesto 41)



[000559] A una mezcla de **2-12** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Entonces se adicionó **41-1** (30.0 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 41** (1.6 mg, 3% de rendimiento). LCMS: 514.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoro-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 42)





[000560] Paso 1: A una solución de **42-1** (800 mg, 3.21 mmol)

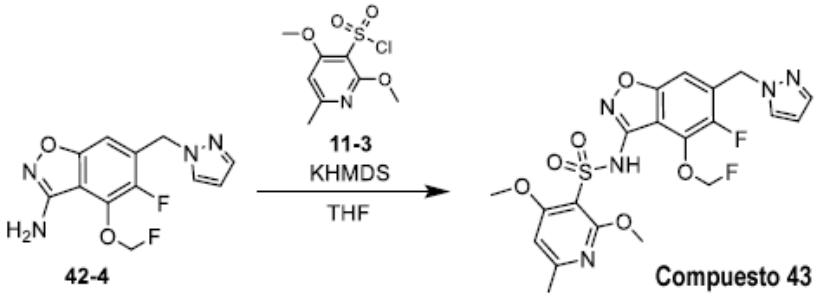
en MeCN (10 mL) se adicionó $AlCl_3$ (2.18 g, 16.05 mmol), NaI (2.41 g, 16.05 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 80°C durante 18 h. Se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **42-2** (430 mg, 57%) como un sólido blanco. LCMS: 236.2 $[M+H]^+$.

[000561] Paso 2: A una solución de **42-2** (60 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (125 mg, 0.38 mmol) y CH_2FI (61 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **42-3** (60 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 268.2 $[M+H]^+$.

[000562] Paso 3: A una mezcla de **42-3** (50 mg, 0.19 mmol), N-hidroxiacetamida (42 mg, 0.56 mmol) y agua (0.2 mL) en MeCN (2.0 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (129 mg, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se adicionó agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **42-4** (42 mg, 80% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 281.3 $[M+H]^+$.

[000563] Paso 4: A una solución de **42-4** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (3 mL) se adicionó KHMDS (0.18 mL, 0.18 mmol) a -78°C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (30 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 42** (1.29 mg, 3% de rendimiento). LCMS: 482.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 55.6 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.66 (s, 6H).

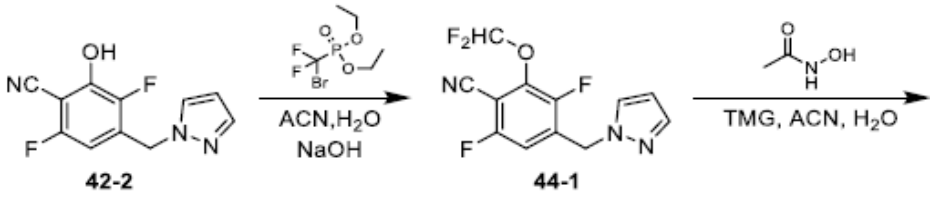
Ejemplo 43: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoro-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 43)

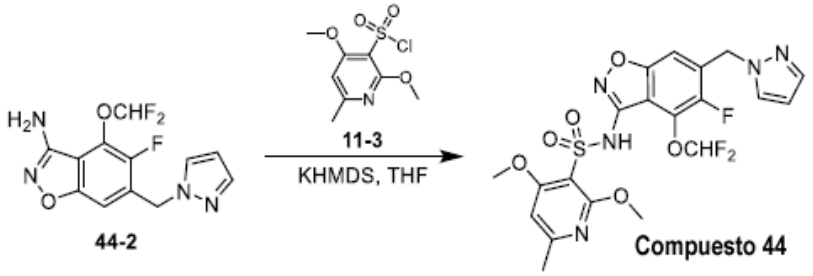


[000564] A una mezcla de **42-4** (60 mg, 0.21 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.32 mL, 0.32 mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionaron **11-3** (64 mg, 0.32 mmol). La reacción se agitó a -

78 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 43** (4 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 496.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 53.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 44: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(difluorometoxi)-5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 44)





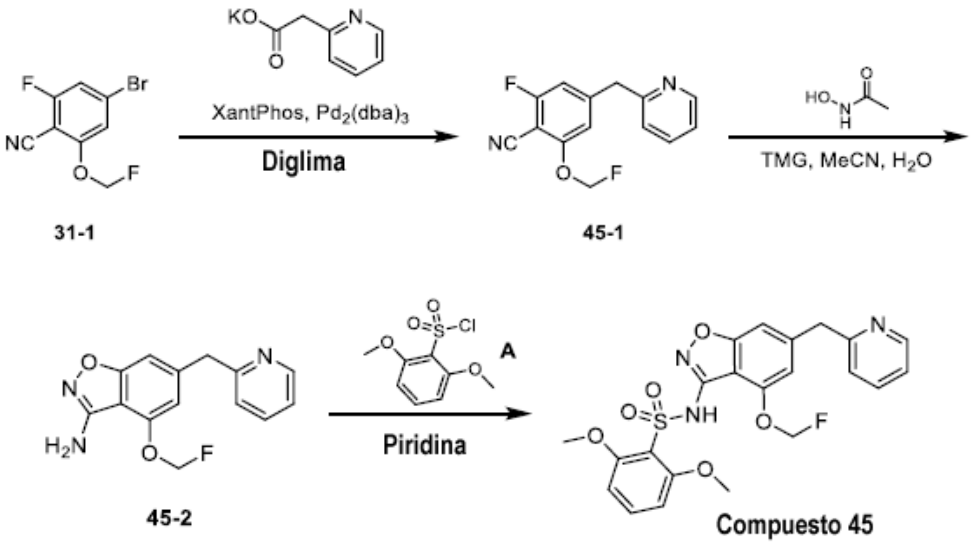
[000565] Paso 1: A una mezcla de **42-2** (50 mg, 0.21 mmol) en MeCN (2 mL) se adicionó NaOH (340 mg, 8.51 mmol) en H_2O (2 mL) y bromodifluorometil fosfonato de dietilo (114 mg, 0.43 mmol) a -20°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. Se adicionó agua (5 mL). Después de la extracción con acetato de

etilo (10 mL x 3), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **44-1** (50 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 286.0 $[M+H]^+$.

[000566] Paso 2: A una mezcla de **44-1** (40 mg, 0.14 mmol), N-hidroxiacetamida (32 mg, 0.42 mmol) y agua (0.3 mL) en MeCN (3 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (96 mg, 0.84 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Esta mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **44-2** (30 mg, 72% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 299.0 $[M+H]^+$.

[000567] Paso 3: A una mezcla de **44-2** (20 mg, 0.07 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.13 mL, 0.13 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. **11-3** (21.0 mg, 0.08 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 44** (2 mg, 6% de rendimiento). LCMS: 514.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 – 7.09 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 45: Síntesis de N-(4-(fluorometoxi)-6-(piridin-2-ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 45)



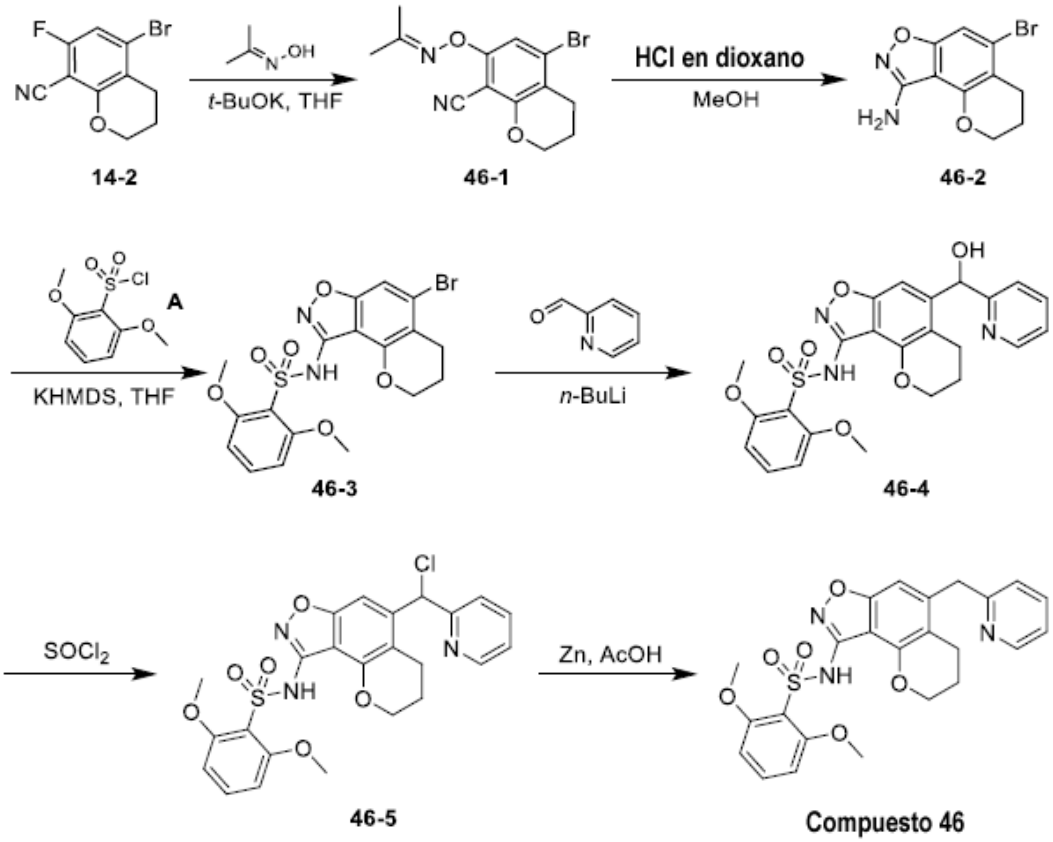
[000568] Paso 1: A una mezcla de **31-1** (200 mg, 0.81 mmol) en diglima (5 mL) se adicionó 2-(piridin-2-il)acetato (171 mg, 0.97 mmol), xantphos (280 mg, 0.48 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (74 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 149 °C durante 12 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Después de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **45-1** (150 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 261.3 $[M+H]^+$.

[000569] Paso 2: A una mezcla de **45-1** (150 mg, 0.58 mmol), N-hidroxiacetamida (130 mg, 1.73 mmol) y agua (0.5 mL) en

MeCN (4.5 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (398 mg, 3.46 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Después de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **45-2** (50 mg, 32% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: 274.2 $[M+H]^+$.

[000570] Paso 3: A una mezcla de **45-2** (150 mg, 0.55 mmol) en piridina (5 mL) se adicionó **A** (195 mg, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el **Compuesto 45** (13 mg, 5% de rendimiento). LCMS: 474.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.51 – 8.47 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 54 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 6H).

Ejemplo 46: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 46)



[000571] Paso 1: A una solución de **14-2** (2 g, 7.8 mmol) en DMF (20 mL) se adicionó *t*-BuOK (1.04 g, 9.3 mmol) a 25°C y se agitó durante 1 h. Entonces se adicionó acetona oxima (679 mg, 9.3 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **46-1** (1.5 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 309.2 $[M+H]^+$.

[000572] Paso 2: A una solución de **46-1** (1.5 g, 4.87 mmol)

en MeOH (15 mL) se adicionó HCl 4 M en dioxano (15 mL). Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **46-2** (1 g, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 269.2 $[M+H]^+$.

[000573] Paso 3: A una solución de **46-2** (1 g, 3.72 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se adicionó bis(trimetilsilil)amida de potasio (11.15 mL, 11.15 mmol) a -78 °C durante 30 min. Se adicionó **A** (1.76 g, 7.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **46-3** (500 mg, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 469.0 $[M+H]^+$.

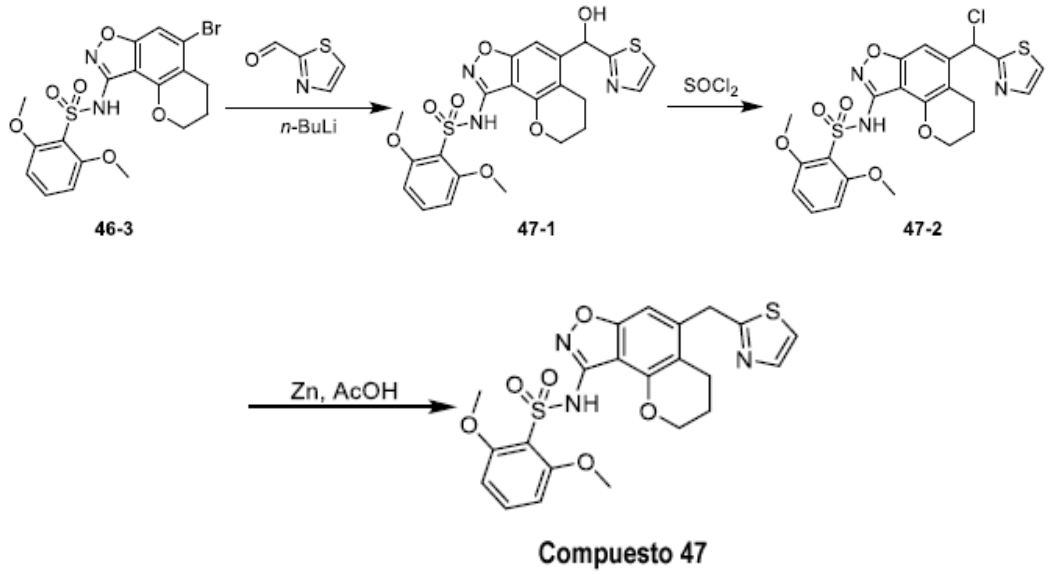
[000574] Paso 4: A una solución de **46-3** (200 mg, 0.43 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se adicionó *n*-BuLi (0.8 mL, 1.28 mmol, 1.6 M) a -78 °C durante 20 min. Entonces se adicionó piridina-2-carbaldehído (91 mg, 0.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (1 mL). La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **46-4** (100 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 498.0 $[M+H]^+$.

[000575] Paso 5: A una solución de **46-4** (100 mg, 0.20 mmol)

en DCM (3 mL) se adicionó $SOCl_2$ (267 mg, 2.25 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo **46-5** (100 mg) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: 516.1 $[M+H]^+$.

[000576] Paso 6: A una solución de **46-5** (100 mg, 0.19 mmol) en AcOH (5 mL) se adicionó Zn (89 mg, 1.36 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 46** (5 mg, 5% de rendimiento). LCMS: 482.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H).

Ejemplo 47: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(5-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 47)



Compuesto 47

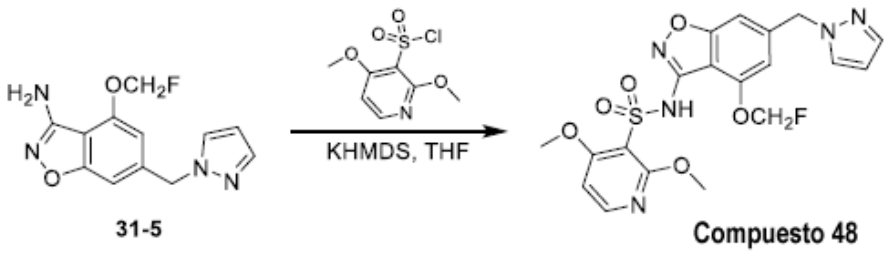
[000577] Paso 1: A una solución de **46-3** (50 mg, 0.11 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se adicionó *n*-BuLi (0.2 mL, 0.32 mmol, 1.6 M) a -78°C durante 20 min. Entonces se adicionó 1,3-tiazol-2-carbaldehído (12 mg, 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **47-1** (20 mg, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 503.9 $[M+H]^+$.

[000578] Paso 2: A una solución de **47-1** (20 mg, 0.04 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó $SOCl_2$ (54 mg, 0.46 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3

h. Esta mezcla de reacción se concentró para dar **47-2** (20 mg) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: 522.2 $[M+H]^+$.

[000579] Paso 3: A una solución de **47-2** (20 mg, 0.04 mmol) en AcOH (3 mL) se adicionó Zn (19 mg, 0.29 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 47** (3 mg, 13% de rendimiento). LCMS: 488.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 2H).

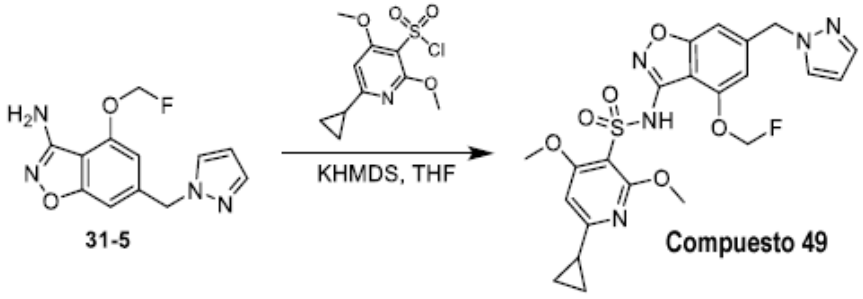
Ejemplo 48: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 48)



[000580] Paso 1: A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en

THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (41 mg, 0.17 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 48** (2.7 mg, 5% de rendimiento). LCMS: 464.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 – 6.80 (m, 2H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 53.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

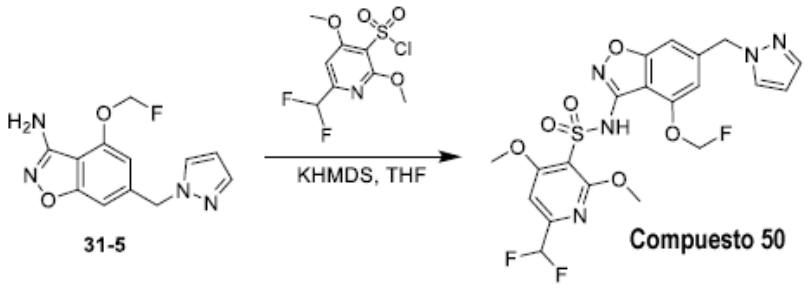
Ejemplo 49: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-ciclopropil-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 49)



[000581] A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 6-ciclopropil-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (30.0 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C

durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 49** (4.4 mg, 8% de rendimiento). LCMS: 504.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.94 (d, J = 53.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H).

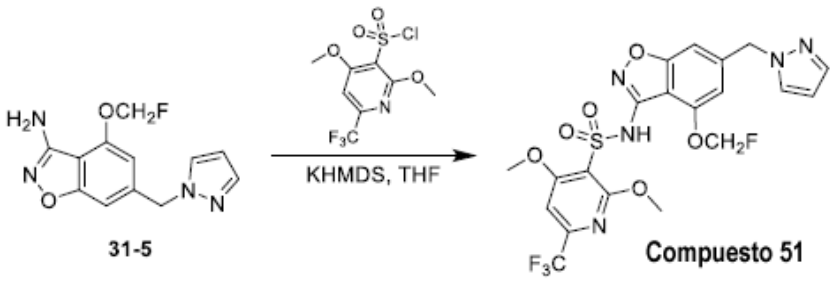
Ejemplo 50: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-(difluorometil)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 50)



[000582] A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. Entonces se adicionó cloruro de 6-(difluorometil)-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (32 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para dar el **Compuesto 50** (3.6 mg, 6% de

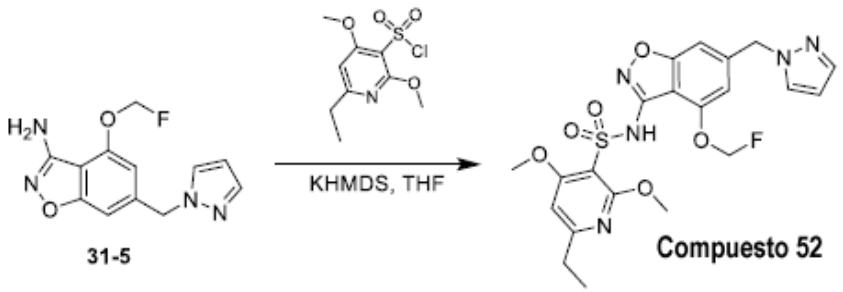
rendimiento). LCMS: 514.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida (Compuesto 51)



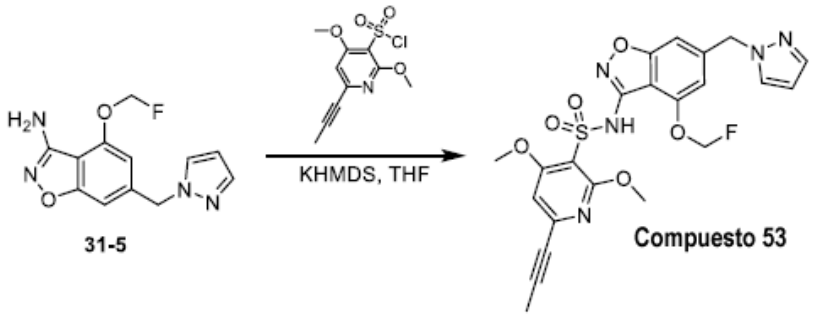
[000583] A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (39 mg, 0.13 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 51** (10.3 mg, 17% de rendimiento). LCMS: 532.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 53.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

Ejemplo 52: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-etil-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 50)



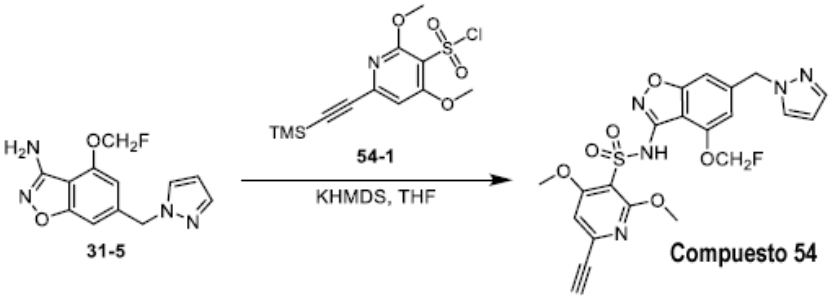
[000584] A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. A continuación, se adicionó cloruro de 6-etil-2,4-dimetoxipiridina-3-sulfonilo (29 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para dar el **Compuesto 52** (4 mg, 6% de rendimiento). LCMS: 492.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 53.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 53: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-sulfonamida (Compuesto 53)



[000585] A una mezcla de **31-5** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.17 mL, 0.17 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 h. A continuación, se adicionó cloruro de 2,4-dimetoxi-6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-sulfonilo (30 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para dar el **Compuesto 53** (2 mg, 3% de rendimiento). LCMS: 502.2 $[M+H]^+$.

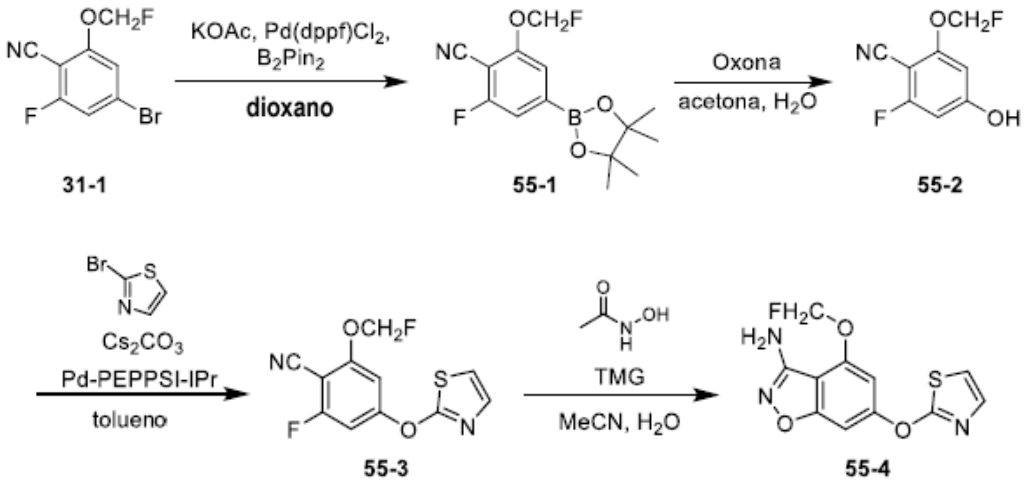
Ejemplo 54: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-etinil-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 54)

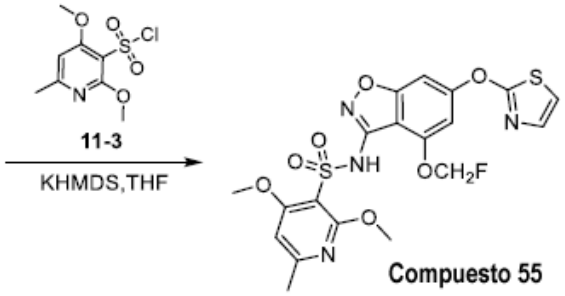


[000586] A una mezcla de **31-5** (60 mg, 0.23 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.34 mL, 0.34 mmol) a -78°C. La mezcla

se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Se adicionaron **54-1** (84 mg, 0.25 mmol) en THF (1 mL) a esta mezcla y esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC Prep para obtener el **Compuesto 54** (4.5 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 488.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.32 – 6.29 (m, 1H), 5.89 (d, J = 53.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

Ejemplo 55: Síntesis de N-(4-(fluorometoxi)-6-(tiazol-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 55)





[000587] Paso 1: A una solución de **31-1** (500 mg, 2.02 mmol) en dioxano (10 mL) se adicionó Bis(pinacolato) diboro (768 mg, 3.02 mmol), KOAc (396 mg, 4.03 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (148 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas bajo N_2. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío para dar el **55-1** (600 mg, crudo) como un aceite marrón.

[000588] Paso 2: A una solución de **55-1** (600 mg, 2.02 mmol) en acetona (15 mL) se adicionó oxona (1.50 g, 2.42 mmol) en H_2O (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se adicionó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar el **55-2** (200 mg, 53% de rendimiento durante dos pasos) como un sólido blanco. LCMS: 184.4 $[M-H]^-$.

[000589] Paso 3: A una mezcla de **55-2** (500 mg, 2.99 mmol) y 2-bromotiazol (1.47 g, 8.98 mmol) en tolueno (10 mL) se

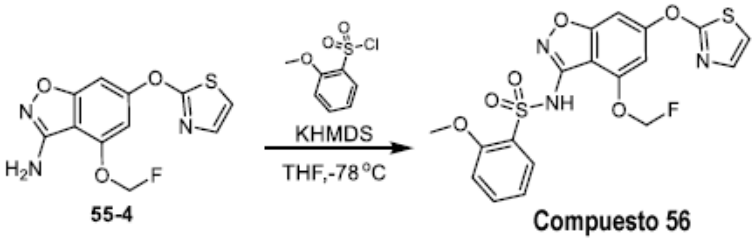
adicionó Cs_2CO_3 (2.92 g, 8.98 mmol) y catalizador Pd-PEPPSI-IPr (408 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **55-3** (65 mg, 9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 269.2 $[M+H]^+$.

[000590] Paso 4: A una mezcla de **55-3** (65 mg, 0.25 mmol), N-hidroxiacetamida (55 mg, 0.73 mmol) en agua (0.5 mL) y MeCN (4.5 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.16 mL, 1.45 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se adicionó agua (10 mL) a la mezcla. Después de la extracción con acetato de etilo (20 mL x 3), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **55-4** (35 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 282.3 $[M+H]^+$.

[000591] Paso 5: A una solución de **55-4** (50 mg, 0.18 mmol) en THF (3 mL) se adicionó KHMDS (0.36 mL, 0.36 mmol) a -78°C bajo N_2 y se agitó durante 30 min. Entonces se adicionó **11-3** (67 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener el **compuesto 55** (6 mg, 7% de rendimiento). LCMS: 497.2

$[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.98 (d, J = 52.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

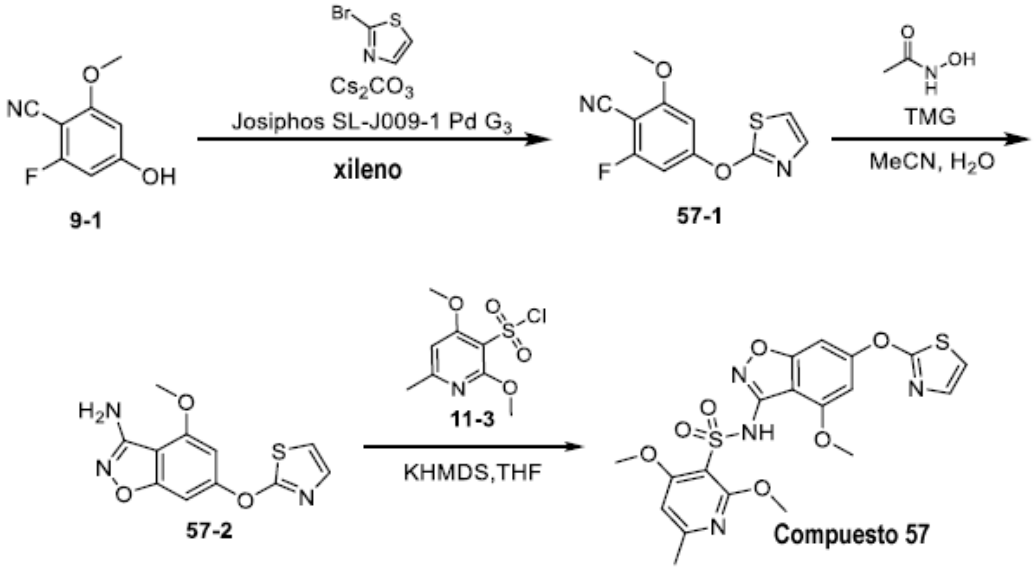
Ejemplo 56: Síntesis de N-(4-(fluorometoxi)-6-(tiazol-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 56)



55-4 Compuesto 56

[000592] A una solución de **55-4** (50 mg, 0.18 mmol) en THF (3 mL) se adicionó KHMDS (0.36 mL, 0.36 mmol) a -78 °C bajo N_2 y se agitó durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (55 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener el **compuesto 56** (7 mg, 8% de rendimiento). LCMS: 452.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 2H), 5.94 (d, J = 52.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 57: Síntesis de 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 57)



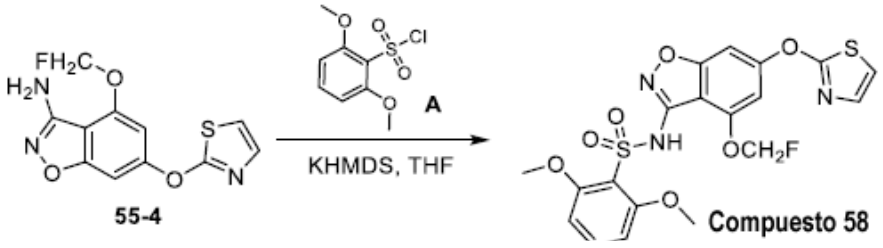
[000593] Paso 1: A una mezcla de **9-1** (800 mg, 4.79 mmol) y 2-bromotiazol (2.36 g, 14.36 mmol) en xileno (30 mL) se adicionaron Cs_2CO_3 (4.68 g, 14.36 mmol) y Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (442 mg, 0.48 mmol). La mezcla se agitó a 149 °C durante 18 h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **57-1** (280 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 251.4 $[M+H]^+$.

[000594] Paso 2: A una solución de **57-1** (280 mg, 1.12 mmol) en MeCN (9 mL) y H_2O (1 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1.16 g, 10.07 mmol) y N-hidroxiacetamida (252 mg, 3.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo N_2 durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para

obtener el **57-2** (100 mg, 34%) como un sólido blanco. LCMS: 264.1 $[M+H]^+$.

[000595] Paso 3: A una solución de **57-2** (50 mg, 0.19 mmol) en THF (3 mL) se adicionó KHMDS (0.38 mL, 0.38 mmol) a -78 °C bajo N_2 y se agitó durante 30 min. Entonces se adicionó **11-3** (72 mg, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **compuesto 57** (3 mg, 3 % de rendimiento). LCMS: 479.3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

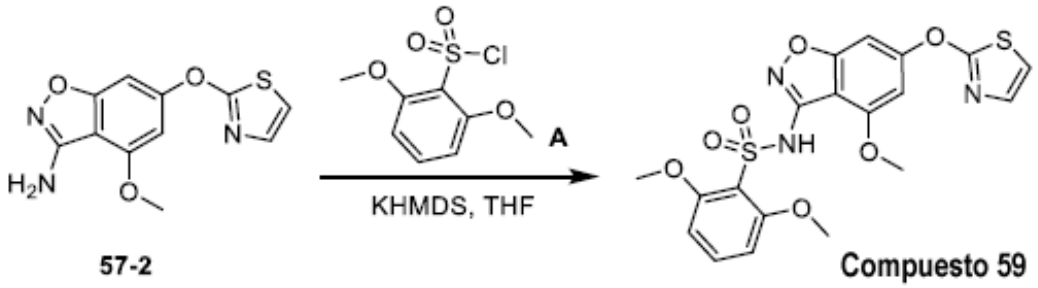
Ejemplo 58: Síntesis de N-(6-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-(fluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxipiridin-3-sulfonamida (Compuesto 58)



[000596] A una mezcla de **55-4** (50 mg, 0.18 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.36 mL, 0.36 mmol) a -78 °C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó **A** (63 mg, 0.27 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto

crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 58** (4.5 mg, 5% de rendimiento). LCMS: 482.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 52.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H).

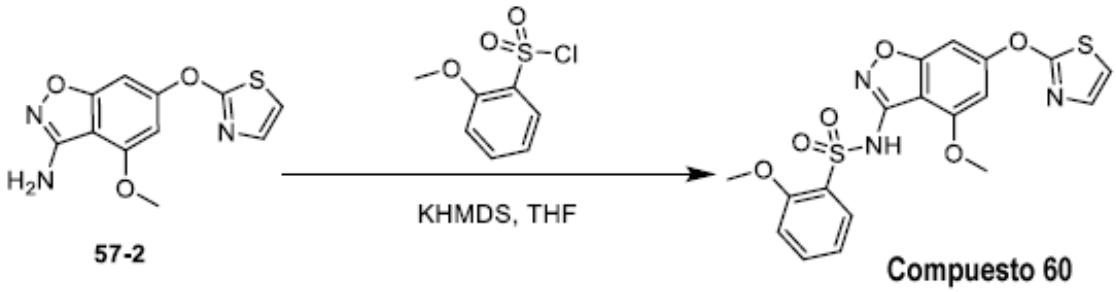
Ejemplo 59: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 59)



[000597] A una mezcla de **57-2** (20 mg, 0.07 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.14 mL, 0.14 mmol) a -78 °C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó **A** (18 mg, 0.07 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para dar el **Compuesto 59** (3.5 mg, 10% de rendimiento). LCMS: 464.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 60: Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-

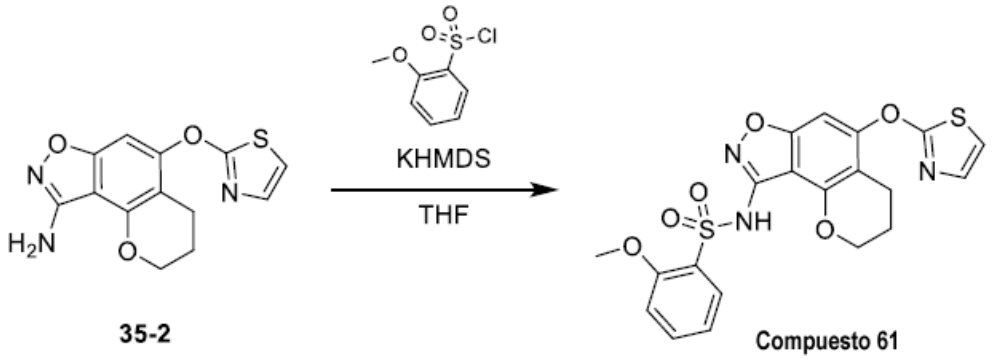
iloxi)benzo[d]isoxazol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 60)



57-2 Compuesto 60

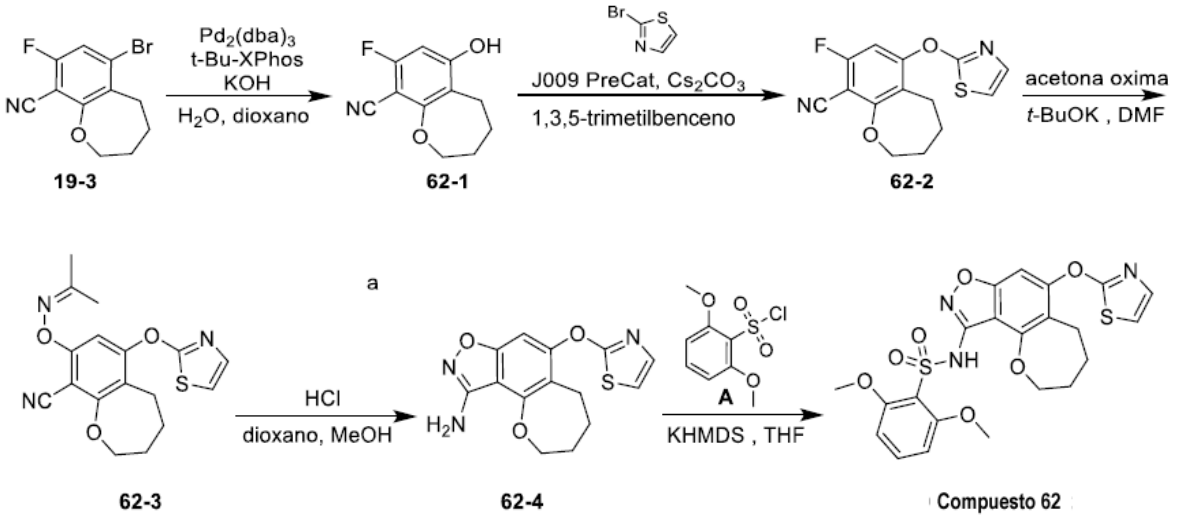
[000598] A una solución de **57-2** (35 mg, 0.12 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.24 mL 0.24 mmol) a -78°C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (42 mg, 0.18 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 60** (11 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 434.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 61: Síntesis de 2-metoxi-N-(5-(tiazol-2-iloxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno[8,7-d]isoxazol-9-il)bencenosulfonamida (Compuesto 61)



[000599] A una mezcla de **35-2** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.2 mL, 0.20 mmol) a -78 °C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (26 mg, 0.12 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo que se purificó adicionalmente por HPLC Preparativa para proporcionar el **Compuesto 61** (7 mg, 15% de rendimiento). LCMS: 460.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz,1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 62: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(6-(tiazol-2-iloxi)-2,3,4,5,9,10-hexahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)bencenosulfonamida (Compuesto 62)



[000600] Paso 1: A una solución de **19-3** (2 g, 7.4 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (20 mL) se adicionó Koh (1.24 g, 22.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.0 g, 2.22 mmol) y *t*-Bu-XPhos (948 mg, 2.22 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con HCl 2 M (20 mL) y extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **62-1** (1.4 g, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 206.4 $[M-H]^-$.

[000601] Paso 2: A una solución de **62-1** (1.4 g, 6.7 mmol) en 1,3,5-trimetilbenceno (15 mL) se adicionaron Cs_2CO_3 (6.5 g, 20.1 mmol), 2-bromotiazol (3.2 g, 20.1 mmol) y Josifos SL-J009-1 Pd G3 (619 mg, 0.67 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 2 horas bajo microondas. La mezcla de

reacción se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **62-2** (220 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 291.4 $[M+H]^+$.

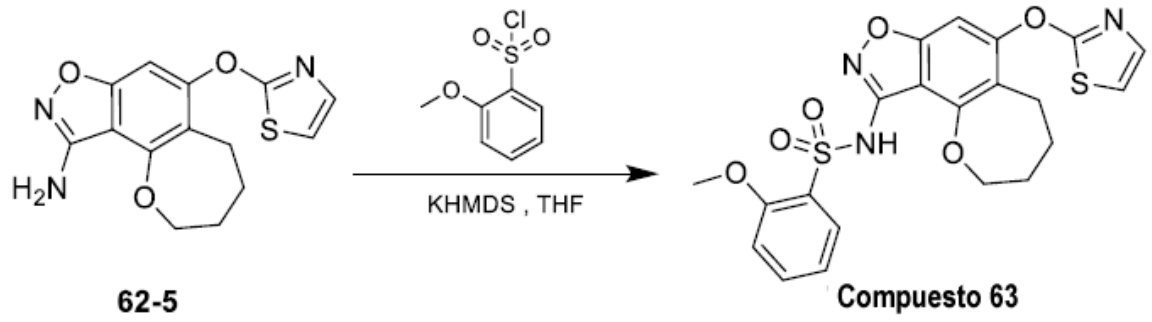
[000602] Paso 3: A una solución de **62-2** (220 mg, 0.75 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó *t-BuOK*(101 mg, 0.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Entonces se adicionó acetona oxima (66 mg, 0.9 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **62-3** (220 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 344.4 $[M+H]^+$.

[000603] Paso 4: A una solución de **62-3** (220 mg, 0.64 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionó HCl 4M en dioxano (5 mL). Esta mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **62-4** (70 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 304.2 $[M+H]^+$.

[000604] Paso 5: A una solución de **62-4** (70 mg, 0.23 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.34 mL, 0.34 mmol) a -78°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se

adicionó A (66 mg, 0.28 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 62** (11 mg, 16% de rendimiento). LCMS: 504.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H).

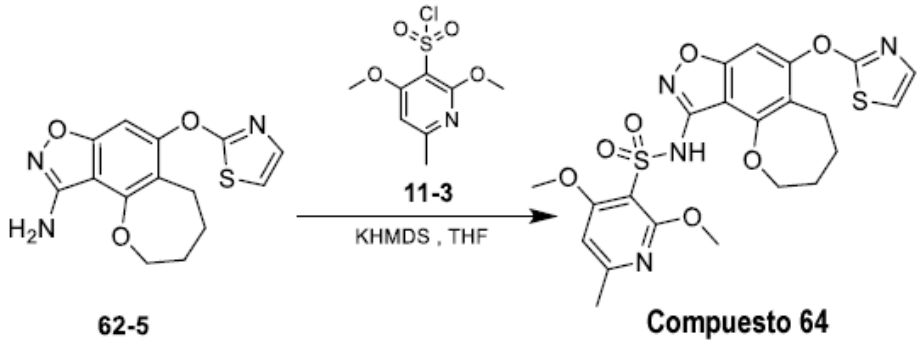
Ejemplo 63: Síntesis de 2-metoxi-N-(6-(tiazol-2-iloxi)-2,3,4,5,9,10-hexahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)bencenosulfonamida (Compuesto 63)



[000605] A una solución de **62-5** (25 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.12 mL 0.12mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (33 mg, 0.16 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 63** (5.5 mg, 14% de rendimiento). LCMS: 474.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H),

7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H).

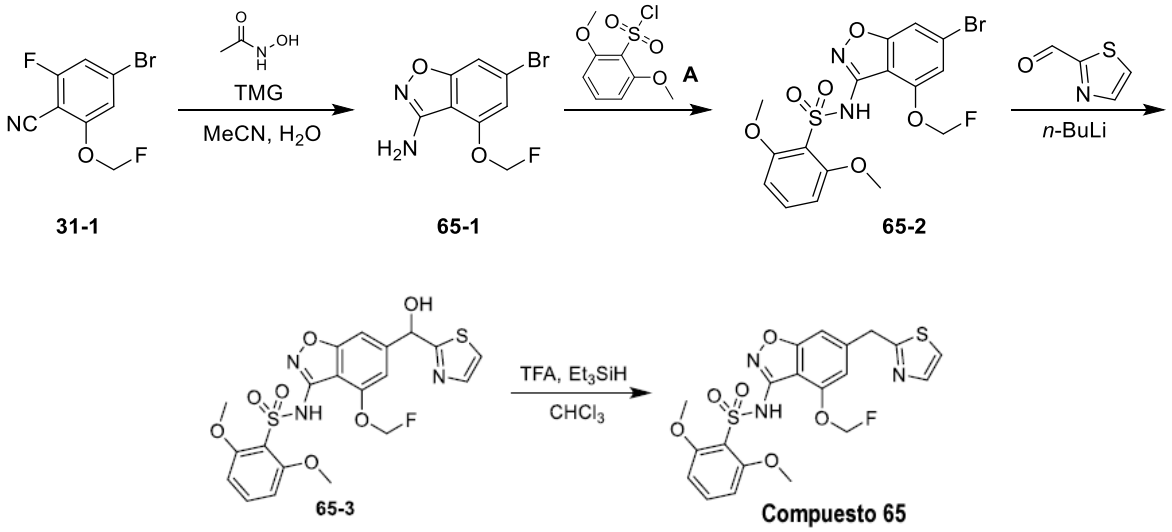
Ejemplo 64: Síntesis de 2,4-dimetoxi-6-metil-N-(6-(tiazol-2-iloxi)-2,3,4,5,9,10-hexahidrooxepino[3',2':5,6]benzo[1,2-d]isoxazol-10-il)piridin-3-sulfonamida (Compuesto 64)



[000606] A una solución de **62-5** (60 mg, 0.19 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.29 mL 0.29 mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se adicionó **11-3** (78 mg, 0.38 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 64** (6 mg, 6% de rendimiento). LCMS: 519.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.25 – 4.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H).

Ejemplo 65: Síntesis de N-(4-(fluorometoxi)-6-(tiazol-2-

ilmetil)benzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibencenosulfonamida (Compuesto 65)



[000607] Paso 1: A una mezcla de **31-1** (500 mg, 2.0 mmol), N-hidroxiacetamida (454 mg, 6.0 mmol) y agua (1 mL) en MeCN (9 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1.4 g, 12.0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Se adicionó agua (50 mL) a la mezcla. Después de la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y entonces se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **65-1** (280 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 259.2 $[M-H]^-$.

[000608] Paso 2: A una solución de **65-1** (280 mg, 1.1 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó bis(trimetilsilil)amida de potasio (2.2 mL, 2.2 mmol, 1M) a -

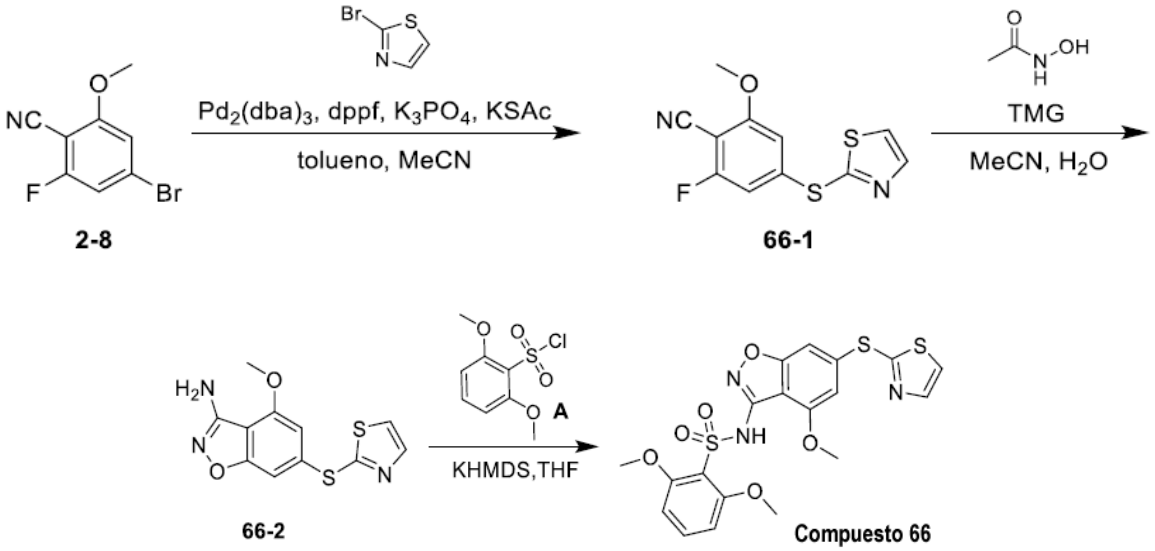
78 °C durante 30 min. Se adicionó **A** (254 mg, 1.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **65-2** (180 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 461.0 $[M+H]^+$.

[000609] Paso 3: A una solución de **65-2** (400 mg, 0.87 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se adicionó *n*-BuLi (1.6 mL, 2.60 mmol, 1.6 M) a -78 °C durante 20 min. Entonces, se adicionó 1,3-tiazol-2-carbaldehído (294 mg, 2.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **65-3** (50 mg, 12% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: 496.2 $[M+H]^+$.

[000610] Paso 4: A una solución de **65-3** (20 mg, 0.04 mmol) en $CHCl_3$ (3 mL) se adicionaron TFA (22 mg, 0.20 mmol) y Et_3SiH (22 mg, 0.20 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se

purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 65** (1.3 mg, 7% de rendimiento). LCMS: 480.2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.94 (d, J = 53.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).

Ejemplo 66: Síntesis de 2,6-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-iltio)benzo[d]isoxazol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 66)

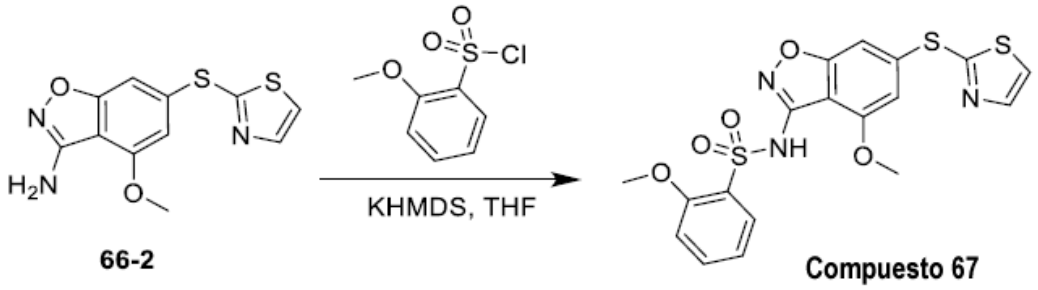


[000611] Paso 1: A una mezcla de **2-8** (5 g, 22.9 mmol) y 2-bromotiazol (3.76 g, 22.9 mmol) en tolueno (60 mL) y MeCN (30 mL) se adicionó KSAc (2.6 g, 22.9 mmol), dppf (5.08 g, 9.2 mmol), K_3PO_4 (11.7 g, 55.2 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4.2 g, 4.6 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. Esta mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener **66-1** (837 mg, 13% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: 267.2 $[M+H]^+$.

[000612] Paso 2: A una solución de **66-1** (837 mg, 3.14 mmol) en MeCN (9 mL) y H_2O (1 mL) se adicionó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2.16 g, 18.84 mmol) y N-hidroxiacetamida (706 mg, 9.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo N_2 durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener el **66-2** (208 mg, 23%) como un sólido blanco. LCMS: 280.2 $[M+H]^+$.

[000613] Paso 3: A una solución de **66-2** (208 mg, 0.74 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (1.11 mL, 1.11 mmol) a -78 °C bajo N_2 y se agitó durante 30 min. Se adicionó **A** (263 mg, 1.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para obtener el **compuesto 66** (28 mg, 8 % de rendimiento). LCMS: 480.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 6H).

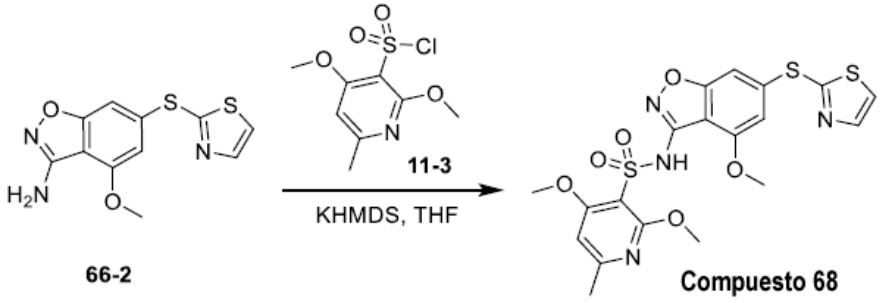
Ejemplo 67: Síntesis de 2-metoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-iltio)benzo[d]isoxazol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 67)



66-2 Compuesto 67

[000614] A una solución de **66-2** (30 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.15 mL 0.15 mmol) a -78 °C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó cloruro de 2-metoxibenceno sulfonilo (27 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 67** (8 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 450.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Ejemplo 68: Síntesis de 2,4-dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(tiazol-2-iltio)benzo[d]isoxazol-3-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 68)

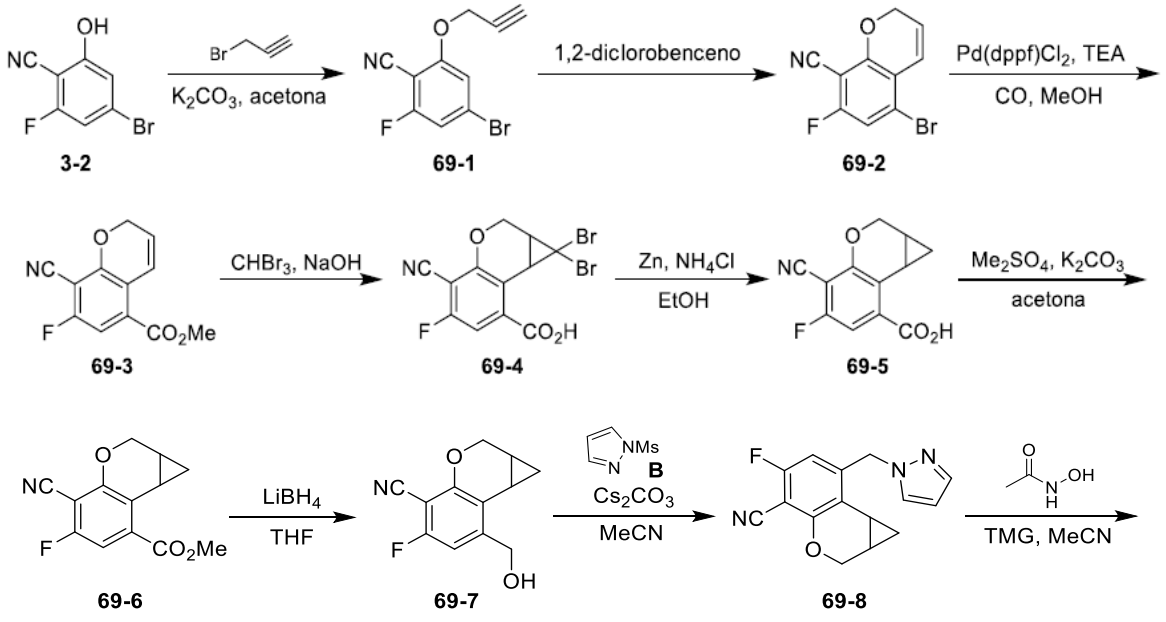


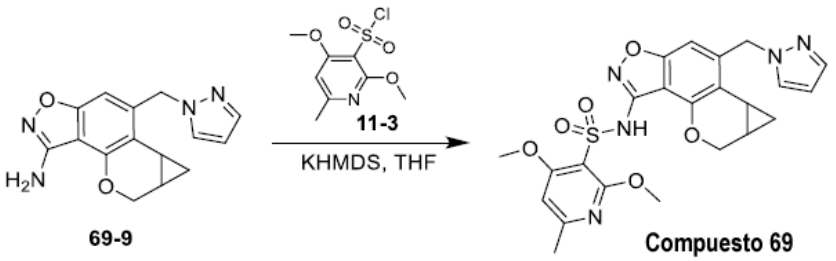
66-2 Compuesto 68

[000615] A una solución de **66-2** (25 mg, 0.09 mmol) en THF (5

mL) se adicionó KHMDS (0.13 mL 0.13 mmol) a -78 °C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó **11-3** (23 mg, 0.09 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 68** (8 mg, 18% de rendimiento). LCMS: 495.1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 69: Síntesis de N-(7-((1H-pirazol-1-il)metil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[3,4]cromeno[8,7-d]isoxazol-3-il)-2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto 69)





[000616] Paso 1: A una solución de **3-2** (20.0 g, 93 mmol) en acetona (200 mL) se adicionaron K_2CO_3 (38.5 g, 279 mmol) y 3-bromopropina (16.6 g, 140 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 12 horas bajo N_2. Se adicionó agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (300 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío para proporcionar **69-1** (15.0 g, 64%) como un sólido blanco.

[000617] Paso 2: Se calentó una solución de **69-1** (15.0 g, 59.2 mmol) en 1,2-diclorobenceno (150 mL) a 200°C durante 48 h bajo N_2. Entonces, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **69-2** (14 g, 93%) como un sólido blanco.

[000618] Paso 3: A una solución de **69-2** (10.0 g, 39.5 mmol) en MeOH (100 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2$ (2.9 g, 4.0 mmol) y TEA (16.5 mL, 118.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h bajo atmósfera de CO (3 MPa). Entonces, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

ultrarrápida para dar **69-3** (6.0 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000619] Paso 4: A una solución de **69-3** (10.0 g, 42.9 mmol) en CBr_3 (40 mL) y 50% NaOH en agua (7.5 mL) se adicionó cloruro de bencil trietil amonio (976 mg, 4.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida y para dar **69-4** (11.0 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 388.2 $[M-H]^-$.

[000620] Paso 5: A una solución de **69-4** (6.0 g, 15.4 mmol) en EtOH (100 mL) se adicionó Zn (5.0 g, 77.0 mmol) y NH_4Cl (4.2 g, 77.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un producto monodebromo crudo (4.8 g). A una solución de este producto monodebromo crudo (4.8 g, 15.4 mmol) en EtOH (15 mL) se adicionó Zn (5.0 g, 77.0 mmol) y NH_4Cl (4.2 g, 77.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Este residuo se purificó por HPLC preparativa para dar **69-5** (2.0 g, 55% de rendimiento durante dos pasos) como un sólido blanco. LCMS: 232.2 $[M-H]^-$.

[000621] Paso 6: A una solución de **69-5** (500 mg, 2.14 mmol) en acetona (10 mL) se adicionó K_2CO_3 (593 mg, 4.29 mmol) y sulfato de dimetilo (406 mg, 3.22 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **69-6** (250 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco.

[000622] Paso 7: A una solución de **69-6** (250 mg, 1.01 mmol) en THF (5 mL) se adicionó $LiBH_4$ (67 mg, 3.04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió por $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida y para dar **69-7** (180 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 218.0 [M-H]-.

[000623] Paso 8: A una solución de **69-7** (130 mg, 0.59 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se adicionó el **Compuesto B** (103 mg, 0.71 mmol) y Cs_2CO_3 (231 g, 0.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Entonces, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida para dar **69-8** (100 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: 270.4 $[M+H]^+$.

[000624] Paso 9: A una solución de **69-8** (100 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo (4.5 mL) y agua (0.5 mL) se adicionó N-hidroxiacetamida (84 mg, 1.12 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (257 mg, 2.23 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

sílice ultrarrápida para dar **69-9** (30 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: 283.2 $[M+H]^+$.

[000625] Paso 10: A una solución de **69-9** (50 mg, 0.18 mmol) en THF (5 mL) se adicionó KHMDS (0.35 mL 0.35 mmol) a -78°C y se agitó durante 0.5 h. Entonces se adicionó **11-3** (67 mg, 0.27 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el **Compuesto 69** (3.2 mg, 4% de rendimiento). LCMS: 498.2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.64 – 5.52 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 1H), 0.67 – 0.59 (m, 1H).

Ejemplo 70: Ensayo Bioquímico de KAT6A

[000626] La inhibición de la actividad enzimática de KAT6A por compuestos de prueba se determinó usando un ensayo de formato radiométrico de 384 pocillos. Se realizó una dilución en serie de 10 puntos de los compuestos de prueba en DMSO y entonces se transfirió un volumen de 200 nL a la placa de ensayo de 384 pocillos por Echo (Labcyte). Se dispensaron 10 µL de solución enzimática 2x (KAT6A 5 nM (motivo activo) en amortiguador de ensayo (Tris-HCl 50 mM pH 8.0, KCl 50 mM, EDTA 0.1 mM, glicerol 5%, DTT 1 mM)) en la placa de ensayo,

excepto para pocillos de bajo control, en los que se transfirieron 10 µL de amortiguador de ensayo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de adicionar 10 µL de 2x [^{3}H]-coenzima de acetilo A (Ac-CoA) y solución de mezcla de péptidos de sustrato (500 nM (KAT6A) [^{3}H]-Ac-CoA (PerkinElmer) y 800 nM (KAT6A) péptido H4 biotinilado (1-30) (GL Biochem) en amortiguador de ensayo) a cada pocillo para iniciar la reacción. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos (KAT6A), y entonces la reacción se detuvo mediante la adición de 10 µL de solución de detención (Ac-CoA frío (Cayman) en 1x amortiguador de ensayo). Se transfirieron 25 µL de reacción en cada concavidad a la placa de inflamación (PerkinElmer) y se incubaron durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La placa se leyó en Microbeta y el porcentaje de inhibición de cada compuesto tratado bien se calculó con base en la ecuación inh %=(Max-muestra)/ (Max-Min)*100 donde Max es señal de pocillos de alto control con enzima, y Min es señal de pocillos de bajo control con amortiguador de ensayo solamente. Los datos de inh% se ajustaron adicionalmente en XL-Fit para obtener valores de IC50 usando un modelo de curva sigmoidal logística de 4 parámetros (4PL). Las IC50 KAT6A para los Compuestos 1 a 69 descritos en los Ejemplos 1 a 69 se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	KAT6A IC_{50} (nM)
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	B
7	C
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	D
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	B

Compuesto	KAT6A IC_{50} (nM)
23	A
24	A
25	A
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	A
32	B
33	B
34	A
35	A
36	A
37	A
38	C
39	B
40	C
41	B
42	B
43	B
44	B

Compuesto	KAT6A IC_{50} (nM)
45	B
46	A
47	A
48	A
49	B
50	C
51	A
52	B
53	B
54	A
55	B
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A

Compuesto	KAT6A IC_{50} (nM)
67	B
68	B
69	A

IC50 (nM): 0<A≤10; 10<B≤100; 100<C≤1000; 1000<D

Ejemplo 71: Solubilidad Cinética

[000627] Se determinó la solubilidad cinética de los compuestos de prueba en amortiguador de fosfato 50 mM (pH 7.4). Se adicionaron 10 µL de 10 mM en DMSO de compuestos de prueba y control en las cámaras inferiores de los viales de Whatman miniuniprep, respectivamente. Se adicionaron 490 µL de PB 50 mM (pH 7.4) en las cámaras inferiores de los viales de Whatman miniuniprep, respectivamente. Las muestras de solubilidad se agitaron en vórtice durante al menos 2 minutos. Los viales de miniuniprep se agitaron en un agitador durante 24 horas a temperatura ambiente a la velocidad de 800 rpm y entonces se centrifugaron durante 20 minutos (por ejemplo, 4000 rpm). Los miniunipreps se comprimieron para preparar los filtrados para su inyección en el sistema de HPLC para calcular la concentración con la curva estándar. Los resultados de solubilidad cinética de algunos compuestos de ejemplo se muestran en la tabla 3.

TABLA 3

Compuesto	Solubilidad Cinética (µM)
14	16.1
47	12.1
35	165
46	3.34
24	189

[000628] A partir de los datos de la Tabla 3, los compuestos (por ejemplo, el Compuesto **35)** que tienen el grupo X como -O- tienen una mejor solubilidad genética que los compuestos de otro modo idénticos (por ejemplo, el Compuesto **47)** que tienen el grupo X como carbono (es decir, -C (R^6)(R^{6a})-).

Ejemplo 72: Permeabilidad

[000629] La permeabilidad de los compuestos de prueba se determinó en el ensayo Caco-2. Las células Caco-2 compradas de ATCC se sembraron en membranas de polietileno (PET) en placas de inserción de Corning de 96 pocillos a 1 x 105 células/ cm2, y se refrescaron en medio cada 4~5 días hasta el día 21 al 28 para la formación de monocapa celular confluente. El amortiguador de transporte en el estudio fue HBSS con HEPES 10.0 mM a pH 7.40±0.05. El compuesto de prueba se probó a 2.00 µM bidireccionalmente por duplicado. La

digoxina se probó a 10.0 µM bidireccionalmente por duplicado, mientras que nadolol y metoprolol se probaron a 2.00 µM en dirección A a B por duplicado. La concentración final de DMSO se ajustó a menos del 1%. La placa se incubó durante 2 horas en la incubadora de CO_2 a 37±1°C, con CO_2 al 5% a humedad saturada sin agitar. Y todas las muestras después de mezclarse con acetonitrilo que contenía estándar interno se centrifugaron a 3200 xg durante 10 min. Para nadolol y metoprolol, la solución sobrenadante de 200 µL se diluyó con 600 µL de agua ultrapura para análisis LC-MS/MS. Para digoxina y compuestos de prueba, 200 µL de solución sobrenadante se diluyó con 200 µL de agua ultra pura para análisis LC-MS/MS. Las concentraciones de compuestos de prueba y control en la solución inicial, solución donante y solución receptora se cuantificaron mediante metodologías LC-MS/MS, utilizando la relación de área de pico del analito/estándar interno. Después del ensayo de transporte, se aplicó un ensayo de rechazo amarillo lucifer para determinar la integridad de la monocapa de células Caco-2. Los resultados de permeabilidad de algunos compuestos de ejemplo se muestran en la Tabla 4.

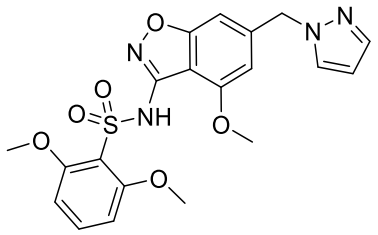
TABLA 4

Compuesto	**Media P_{app} (10^{-6} cm/s)**	**Relación de Eflujo**

	A a B	
PF-9363*	0.628	42.4
14	0.439	59.6
47	3.53	12.3
35	8.59	5.06
9	11.8	3.66
19	3.47	13.2
22	3.45	6.87
23	1.30	14.2
24	12.9	3.2
28	2.38	9.58
46	2.66	15.3
55	1.46	12.3
56	5.28	2.84
57	3.38	6.28
58	5.14	6.17
59	6.20	4.53
60	13.7	1.33
61	9.38	1.76
62	10.6	3.16
63	6.48	2.88
64	9.00	2.82
66	6.83	4.25

67	10.9	1.40
68	2.29	9.74

*** PF-9363** es el Ejemplo 98 en WO2020/254946 A1 que tiene la siguiente estructura:



[000630] A partir de los datos de la Tabla 4, el compuesto **35** que tiene el grupo X como -O- ha mejorado la permeabilidad que el compuesto correspondiente **47** que tiene el grupo X como carbono (es decir, -C (R^6)(R^{6a})-). Nuestros compuestos de ejemplo que tienen el grupo X como -O- o -S- tienen una permeabilidad mejorada que **PF-9363**.