COMPUESTOS QUE CONTIENEN HETEROÁTOMOS Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisionales estadounidenses n.º 63/282,614 presentadas el 23 de noviembre de 2021 y 63/406,215 presentadas el 13 de septiembre de 2022, cada una de las cuales se incorpora mediante referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0002] PTPN2 codifica una proteína tirosina fosfatasa que se ha implicado en varias vías de señalización intracelular de las células inmunitarias. PTPN2 puede regular negativamente la señalización del receptor de linfocitos T (TCR) αβ TCR desfosforilando e inactivando, por ejemplo, la quinasa de la familia Src, incluida LCK. Además, PTPN2 puede antagonizar el factor de crecimiento o la señalización mediada por citocinas requerida para la función, homeostasis y/o diferenciación de los linfocitos T mediante la desfosforilación e inactivación de quinasas de la familia JAK, por ejemplo, JAK-1 y JAK-3, y/o sustratos objetivo de la quinasas de la familia JAK, por ejemplo, STAT-1, STAT-3 y STAT-5.

[0003] Según estudios de asociación de todo el genoma, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de PTPN2 se han relacionado con el desarrollo de varias enfermedades autoinmunitarias humanas que incluyen, de modo no taxativo, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca. Por ejemplo, una variante de PTPN2, rs1893217(C), se ha asociado con alrededor de una disminución del 40 % en la expresión del ARNm de PTPN2 en los linfocitos T CD4+, así como con el desarrollo de diabetes tipo 1. Además, se ha demostrado que los niveles de expresión de ARNm de PTPN2 en tejidos de cáncer de pulmón son más altos que los de los tejidos pulmonares normales o los tejidos normales adyacentes, y tal sobreexpresión de PTPN2 promueve la proliferación de células de cáncer de pulmón. Además, dos SNP de PTPN2, rs2847297 y rs2847282, se han asociado con una disminución tanto en la expresión del ARNm de PTPN2 como en el riesgo de cáncer de pulmón, especialmente el riesgo de carcinoma de pulmón de células escamosas.

[0004] El cáncer es la segunda causa principal de muerte humana. En 2018 se produjeron cerca de 10 millones de muertes por cáncer en todo el mundo y se diagnosticaron 17

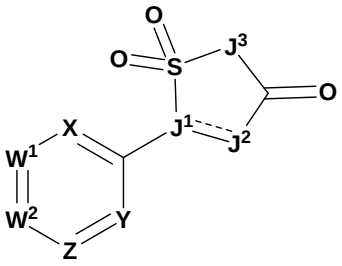
millones de nuevos casos. Solo en los Estados Unidos, el cáncer causa la muerte de más de medio millón de personas al año, con alrededor de 1,7 millones de nuevos casos diagnosticados por año (excluidos los cánceres de piel de células basales y de células escamosas). Los cánceres de pulmón, hígado, estómago e intestino representan más de cuatro de cada diez de todas las muertes por cáncer en el mundo.

[0005] La transferencia adoptiva de células linfoides genéticamente modificadas, particularmente linfocitos T (es decir, ACT), es un tratamiento emergente para el cáncer. Si bien se ha demostrado eficacia en una variedad de cánceres hematológicos, incluidos ALL, CLL, DLBCL, FL y mieloma múltiple, aún no se ha establecido su eficacia en el tratamiento de tumores sólidos. La terapia con células inmunitarias actual (por ejemplo, la terapia CAR-T) adolece de una serie de deficiencias profundas. La fabricación de linfocitos T y la expansión clonal son muy ineficientes y costosas. Cuando se introducen en un paciente, la actividad y el número de linfocitos T antitumorales pueden reducirse en el microambiente inmunosupresor que a menudo se encuentra en un tumor. Además, la terapia CAR-T se ha visto limitada por toxicidades potencialmente mortales en más del 30 % de los pacientes. Las toxicidades se manifiestan principalmente como síndrome de liberación de citocinas (CRS, por su sigla en inglés), caracterizado por una fase temprana con fiebre, hipotensión y elevaciones de varias citocinas, y una fase posterior asociada con eventos neurológicos que ponen fin a la vida.

COMPENDIO

[0006] En vista de lo anterior, existe una necesidad considerable de composiciones y métodos alternativos para tratar el cáncer y/o llevar a cabo inmunoterapia. Las composiciones y métodos de la presente divulgación abordan esta necesidad y también proporcionan ventajas adicionales. La capacidad de PTPN2 para actuar como un regulador negativo de las vías relacionadas con los inmunorreceptores (por ejemplo, señalización de TCR) y promover la proliferación de células cancerosas puede aprovecharse para el tratamiento del cáncer y los tumores. Los diversos aspectos de la divulgación proporcionan composiciones y métodos para inducir la actividad de las células linfoides.

[0007] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (I); donde:

o bien: W^1 es $C(R^1)$, y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}

están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

R^3 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10},

heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y -

$P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}; o -alquileno C_{1-6}-$OC(O)$-R^{16c} donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

R^{16c} es halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-ariloC_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$, y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquiloC_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres de R^{20o}**;**

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0008] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, X es $C(R^3)$. En

modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, Y es $C(R^4)$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, Z es $C(R^5)$.

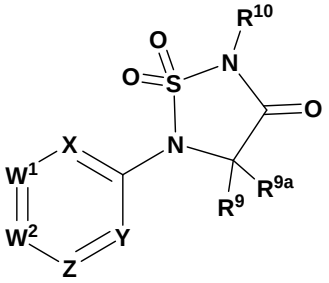
[0009] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, X es N. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, Y es N. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, donde Z es N.

[0010] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, W^1 es $C(R^1)$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, W^1 es $C(R^{1a})$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, W^2 es $C(R^2)$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, W^1 es N. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, W^2 es N.

[0011] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, J^2 es CH_2. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, J^2 es C(H). En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, J^3 es N(H). En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, J^3 es $C(R^{10})(R^{10a})$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato

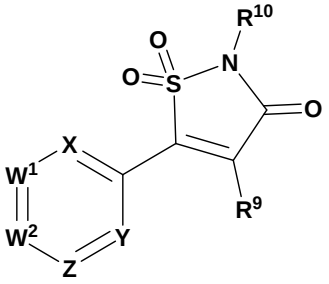
farmacéuticamente aceptable de este, J^3 es $CH(R^{10})$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^{10} es hidrógeno.

[0012] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



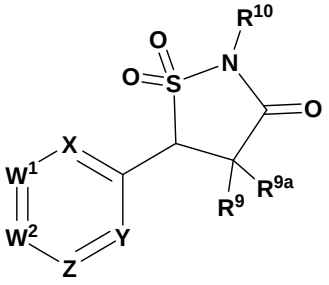
Fórmula (Ia).

[0013] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib).

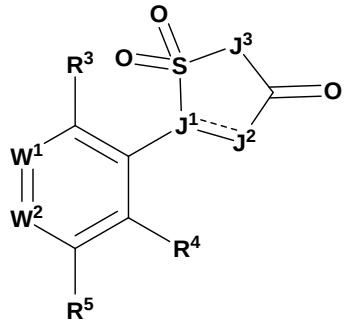
[0014] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



Fórmula (Ic).

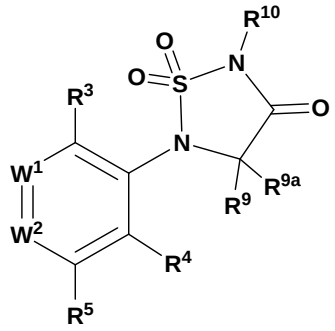
[0015] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la

fórmula:



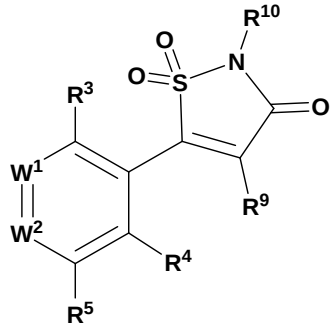
Fórmula (II).

[0016] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIa):



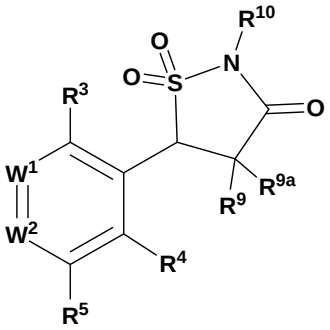
Fórmula (IIa).

[0017] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb).

[0018] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc).

[0019] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20d}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 es- OH.

[0020] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20e}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno.

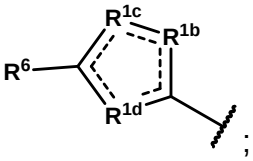
[0021] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 se selecciona entre halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20c}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es halógeno. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, R^3 es F. En modalidades del compuesto en

cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, R^3 es Cl.

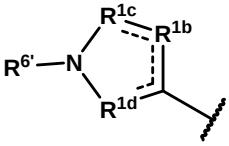
[0022] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S; y R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo de heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0023] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están sustituidos. con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

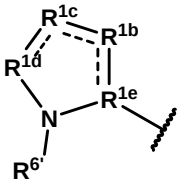
[0024] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es



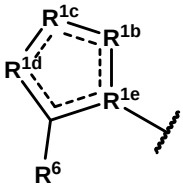
;



donde R^{1c} no es N o $N(R^{6c''})$ cuando R^{1b} es $C(R^{6b})$ y R^{1d} es $C(R^{6d})$;



donde R^1 no es un pirrolilo sustituido;



donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N; o

pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$;

R^{1b} es O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, o $C(R^{6b})(R^{6b'})$;

R^{1c} es O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, o $C(R^{6c})(R^{6c'})$;

R^{1d} es O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, o $C(R^{6d})(R^{6d'})$;

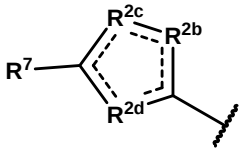
R^{1e} es N o $C(R^{6e})$;

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$ y R^{6e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

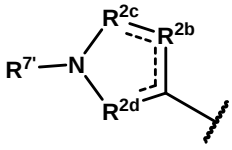
$R^{6b''}$, $R^{6c''}$ y $R^{6d''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo

C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

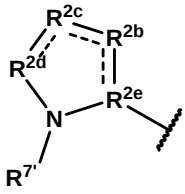
R^2 es



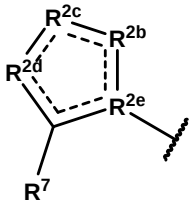
donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2c} y R^{2d} son N;



donde R^2 no es un pirazolilo o pirrolilo sustituido;



donde R^2 no es un pirrolilo o imidazolilo sustituido;



donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2d} y R^{2e} son N, o R^{2b} y R^{2d} son N o NH; o

pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$;

R^{2b} es O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, o $C(R^{7b})(R^{7b'})$;

R^{2c} es O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, o $C(R^{7c})(R^{7c'})$;

R^{2d} es O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, o $C(R^{7d})(R^{7d'})$;

R^{2e} es N o $C(R^{7e})$;

R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$ y R^{7e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, -

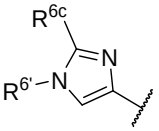
$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

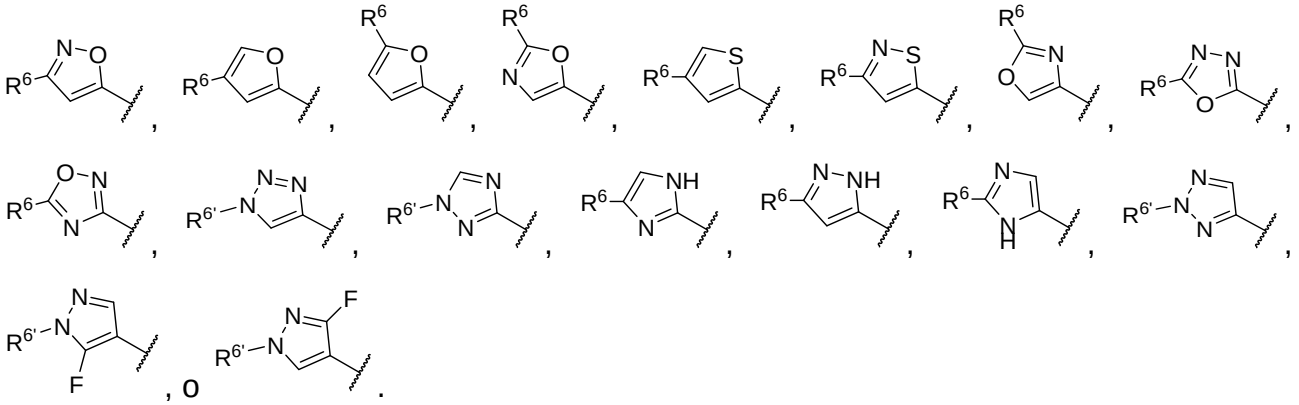
$R^{7b"}$, $R^{7c"}$ y $R^{7d"}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

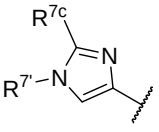
cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

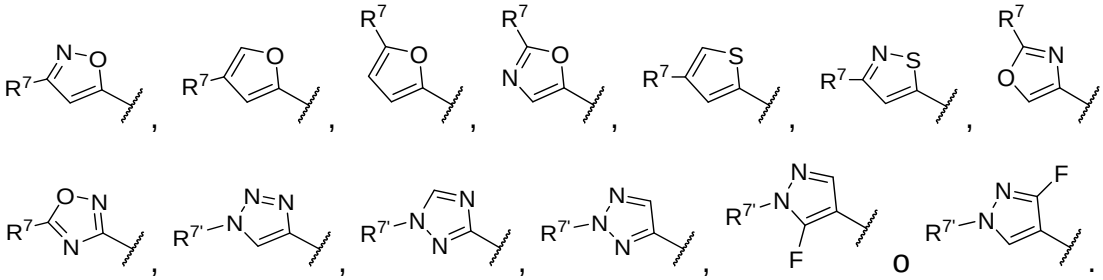
[0025] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la

presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es  ,

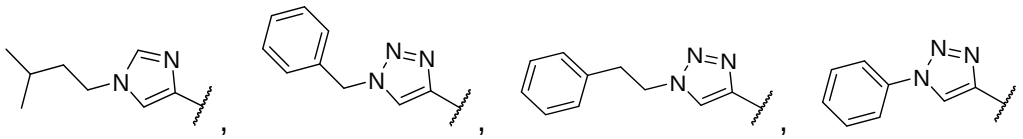


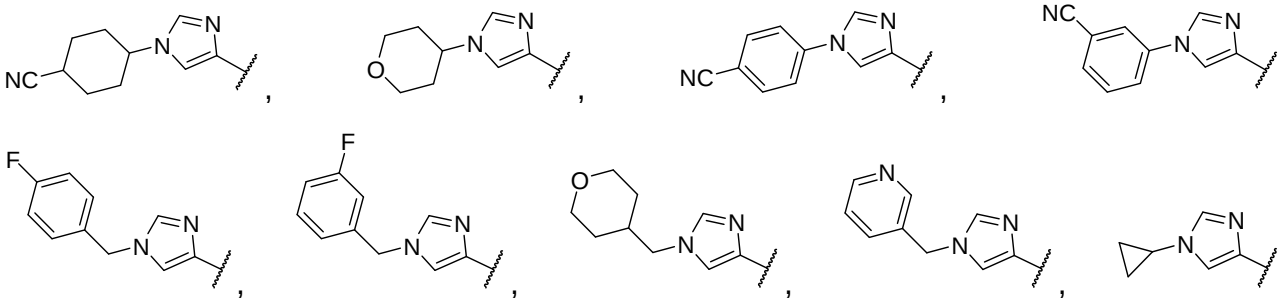
, o .

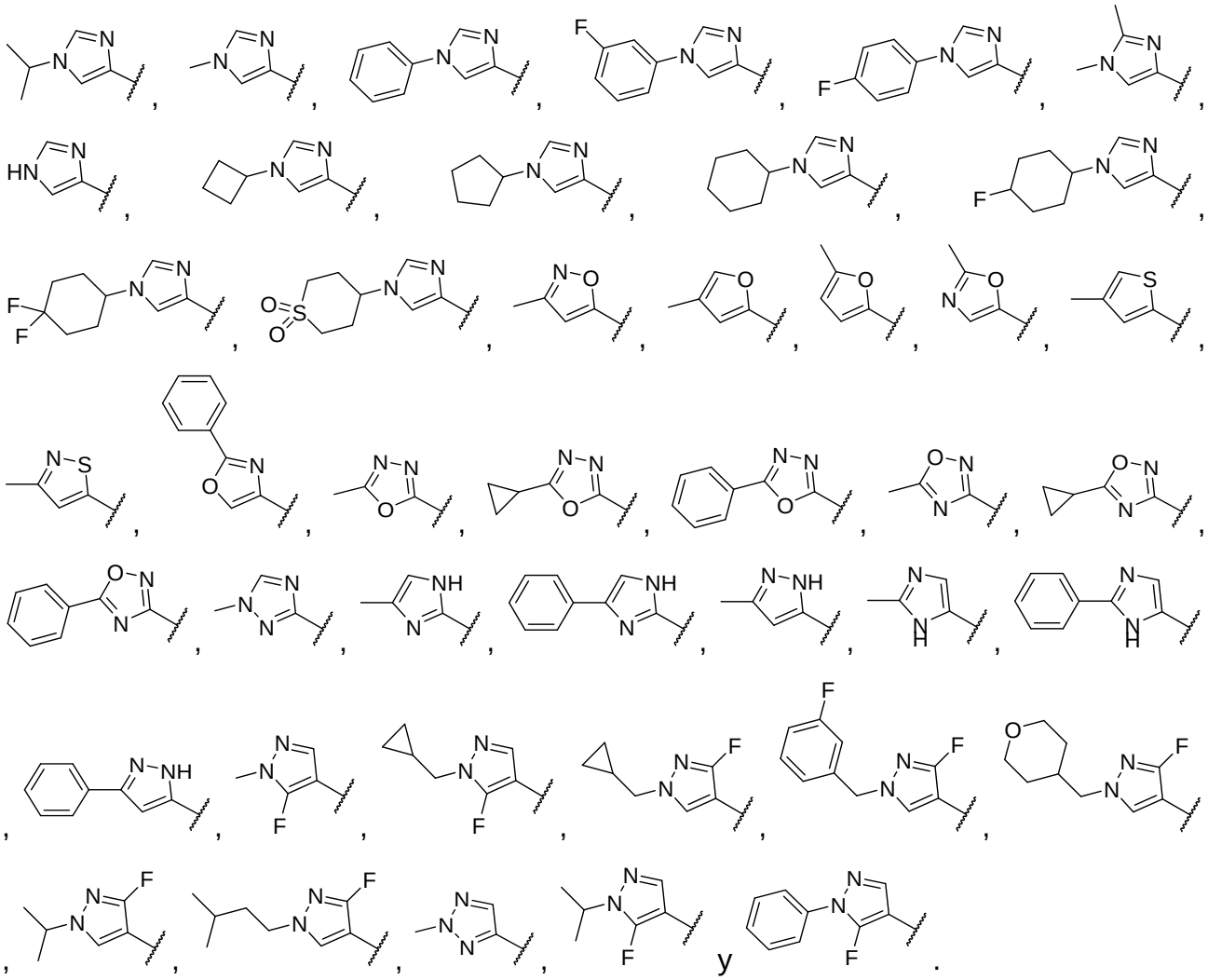
[0026] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es  ,



o .

[0027] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 y R^2 se seleccionan de  ,



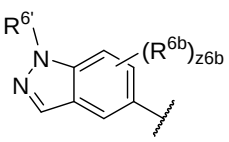
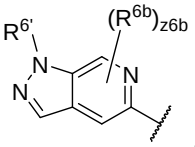
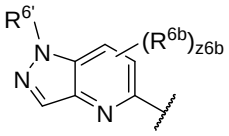
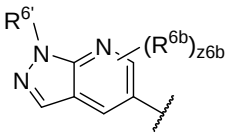
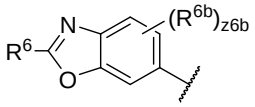


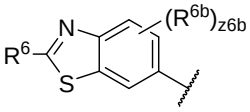
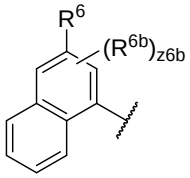
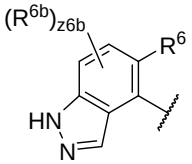
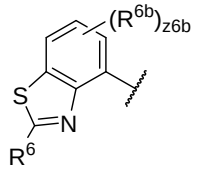
[0028] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11}bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11}bicíclico, arilo C_{7-12}bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0029] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona de

indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$; y R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0030] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es

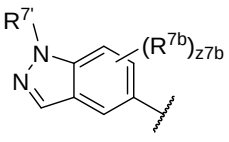
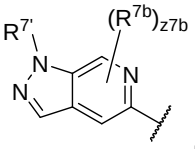
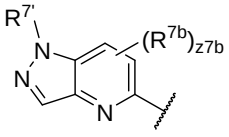
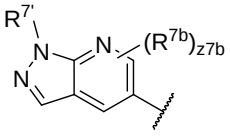
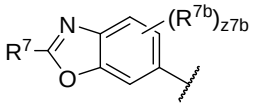
 ,  ,  ,  ,  ,

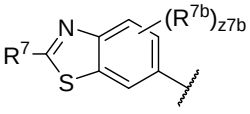
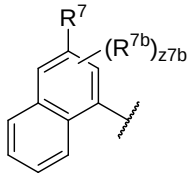
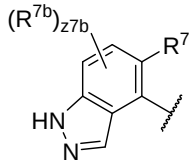
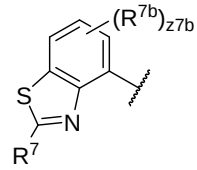
 ,  ,  , o  ;

R^{6b} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

z6b es un número entero de 0 a 4;

R^2 es

 ,  ,  ,  ,  ,

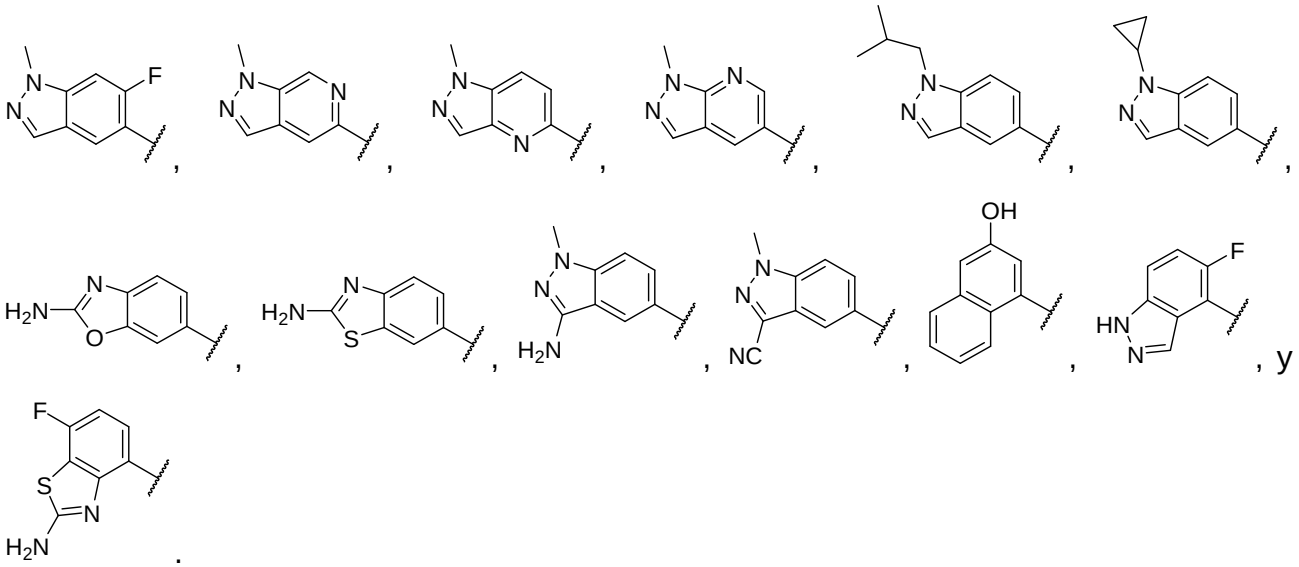
 ,  ,  , o  ;

R^{7b} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y -

$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

z7b es un número entero de 0 a 4;

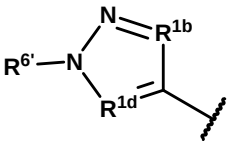
[0031] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 yR^2 se seleccionan de:



.

[0032] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es pirazolilo sustituido con un $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con un $R^{7'}$.

[0033] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es



;

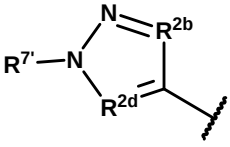
R^{1b} es O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, o $C(R^{6b})(R^{6b'})$;

R^{1d} es O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, o $C(R^{6d})(R^{6d'})$;

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d} y $R^{6d'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

$R^{6b''}$ y $R^{6d''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 es



;

R^{2b} es O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, o $C(R^{7b})(R^{7b'})$;

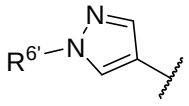
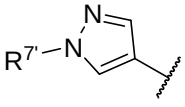
R^{2d} es O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, o $C(R^{7d})(R^{7d'})$;

R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7d} y $R^{7d'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, -

$OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

$R^{7b"}$ y $R^{7d"}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0034] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es  . En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es  .

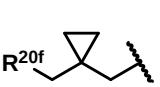
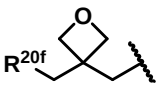
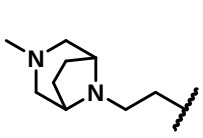
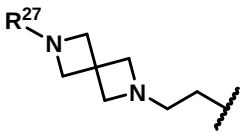
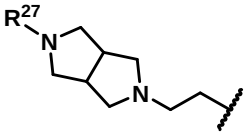
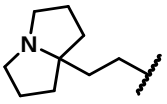
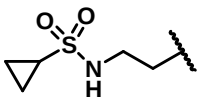
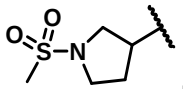
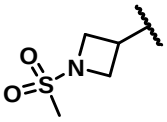
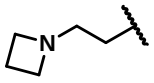
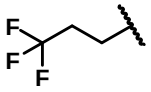
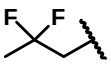
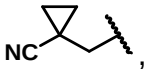
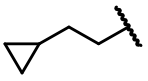
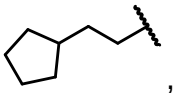
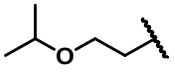
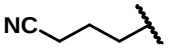
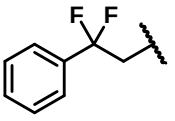
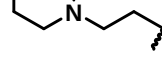
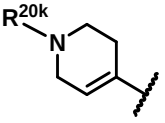
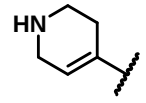
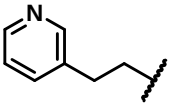
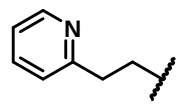
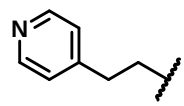
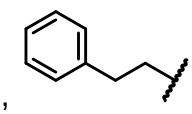
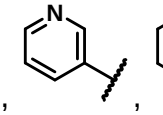
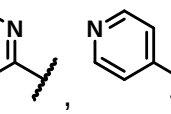
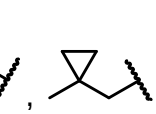
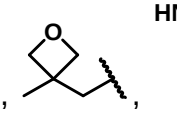
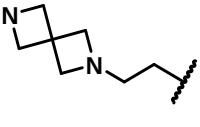
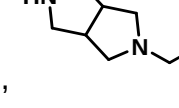
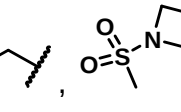
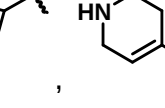
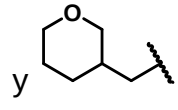
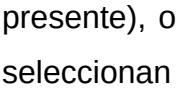
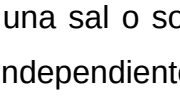
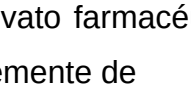
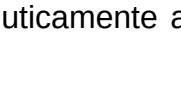
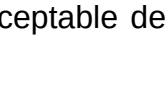
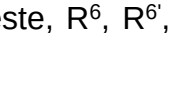
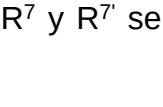
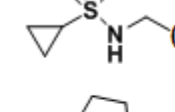
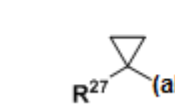
[0035] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10},

heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

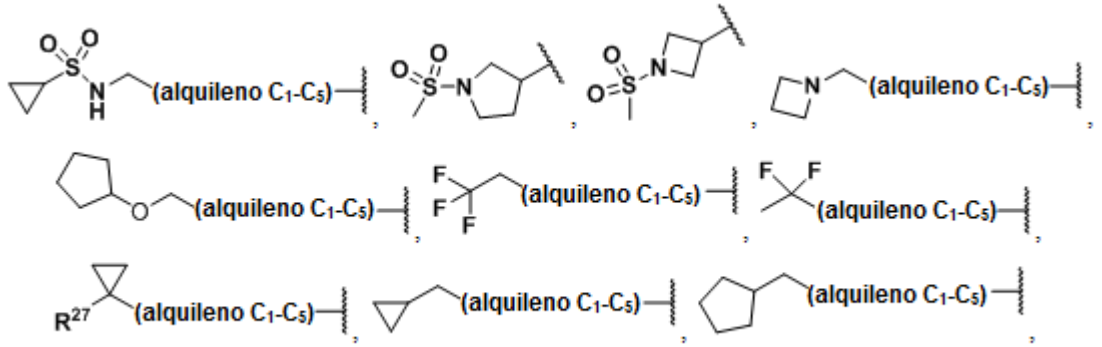
[0036] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, $R^{6'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

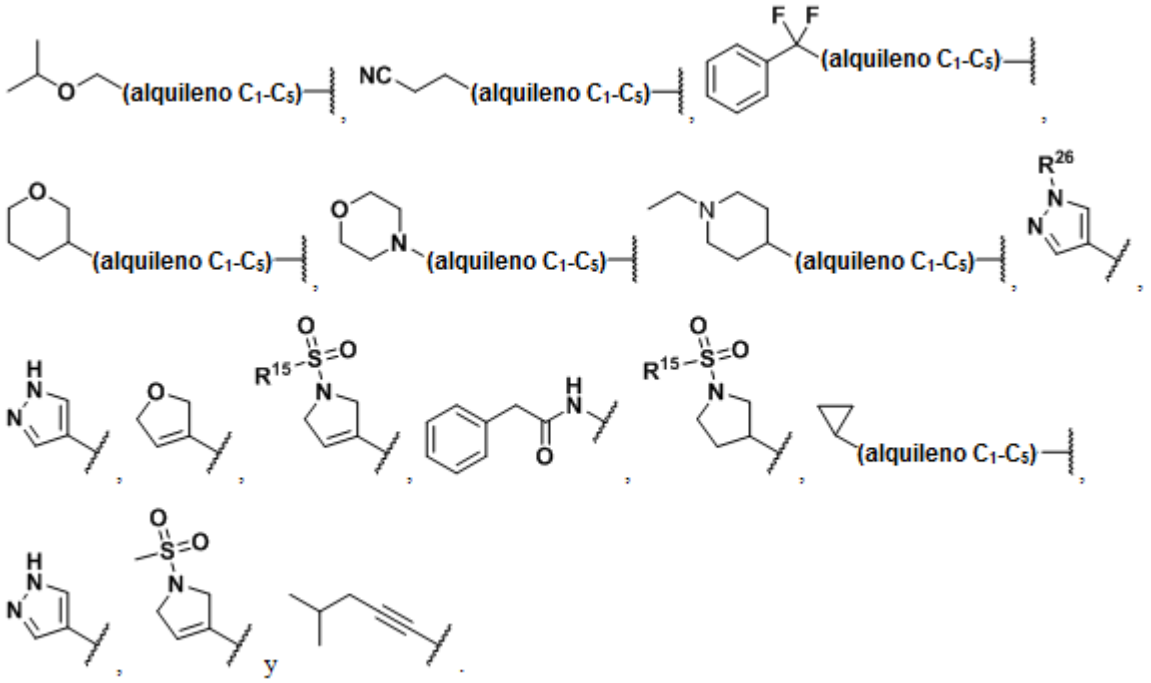
[0037] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^7 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

[0038] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, $R^{7'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

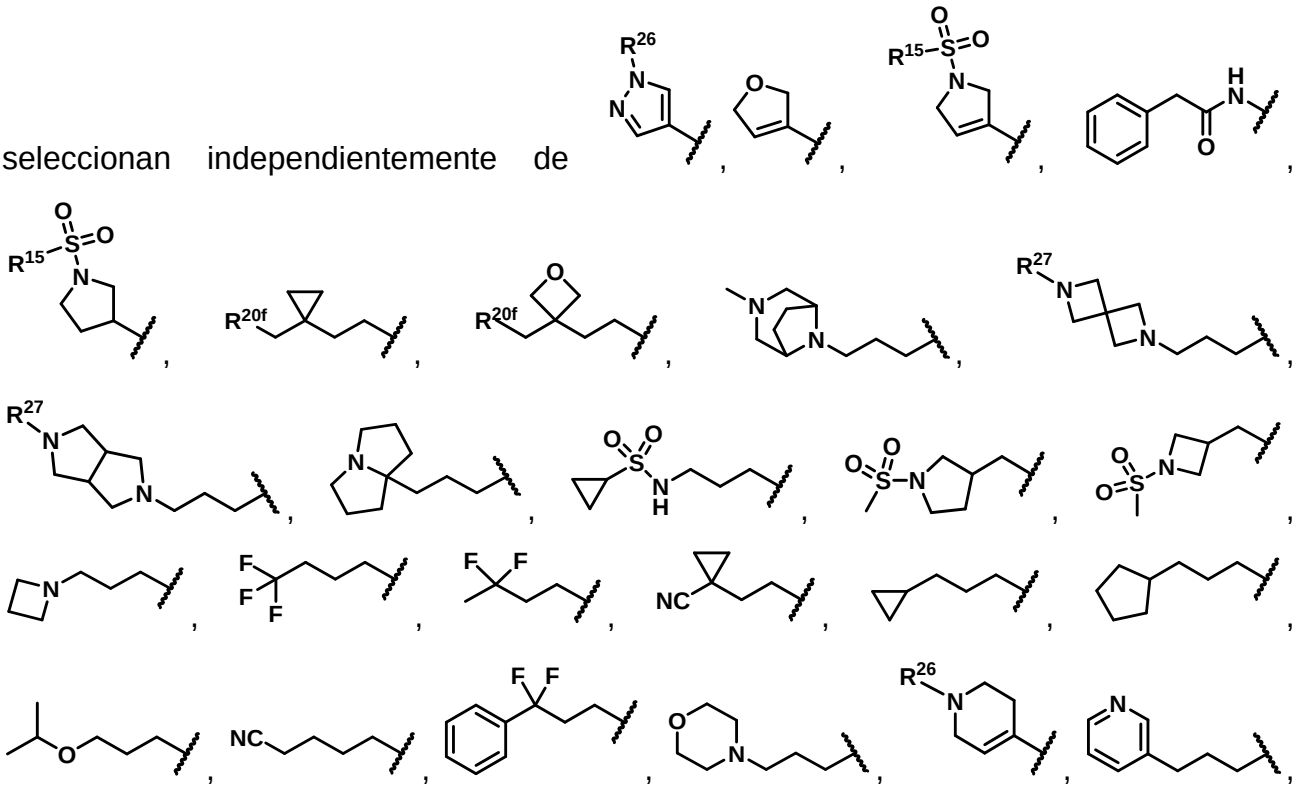
[0039] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6},  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  , y .

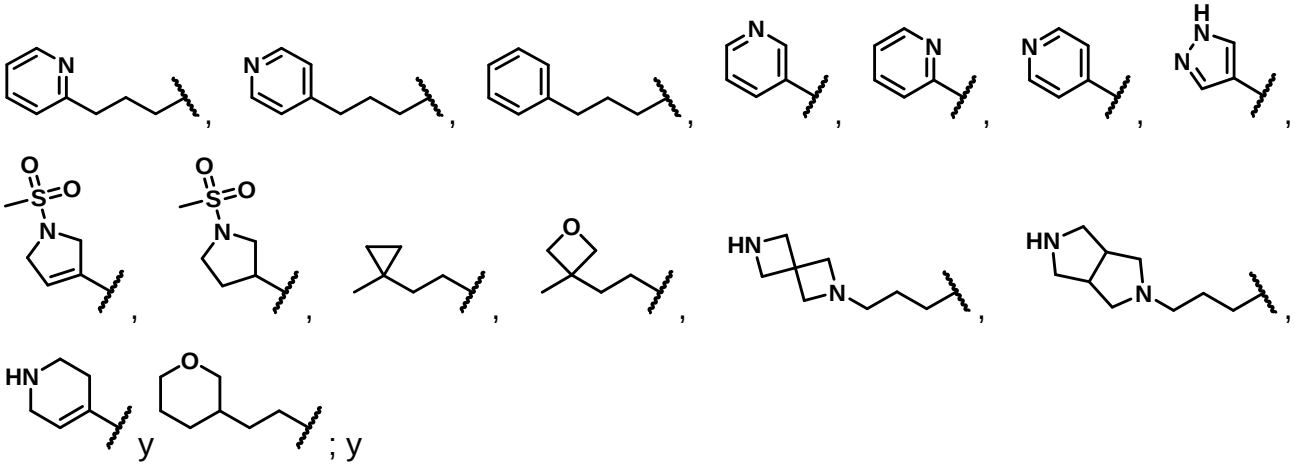
[0040] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de





[0041] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de



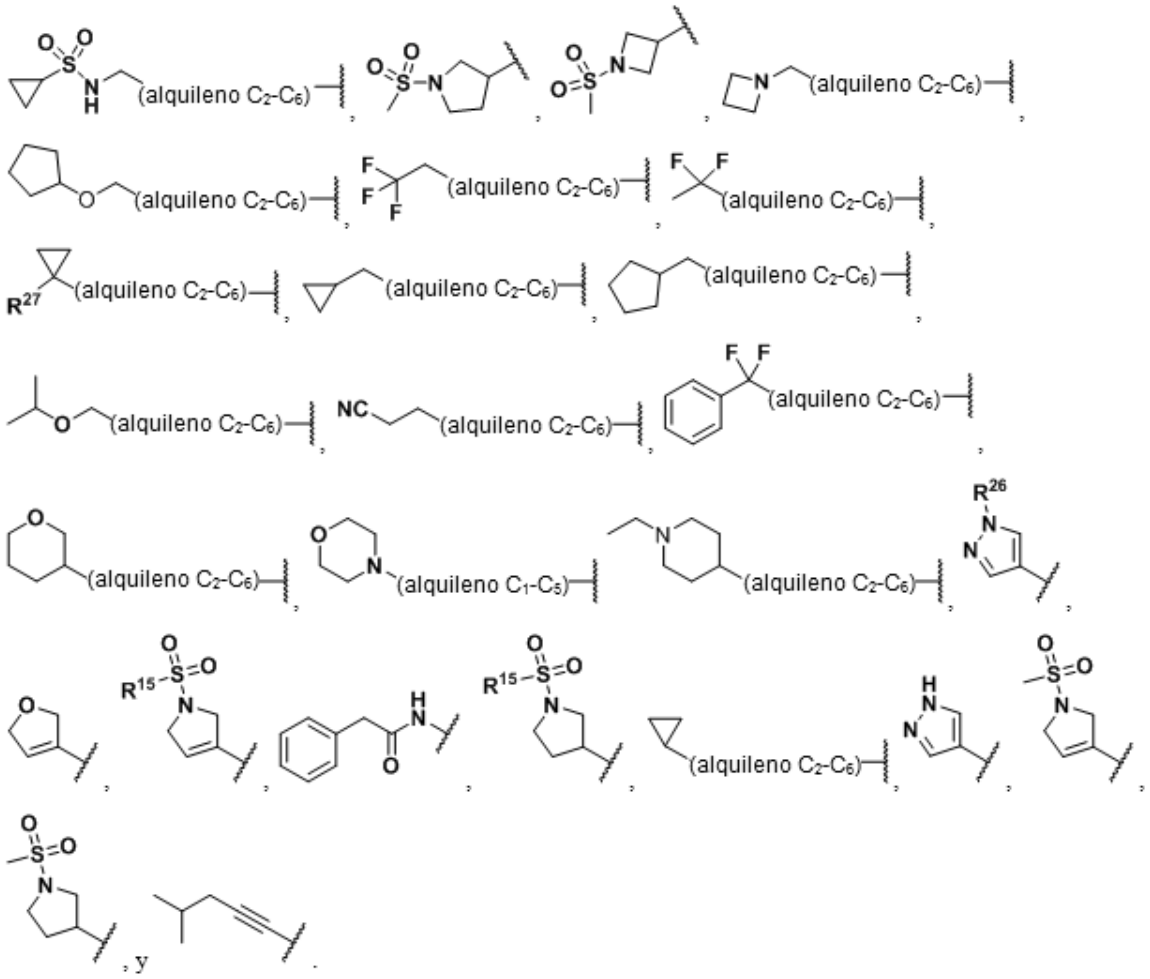


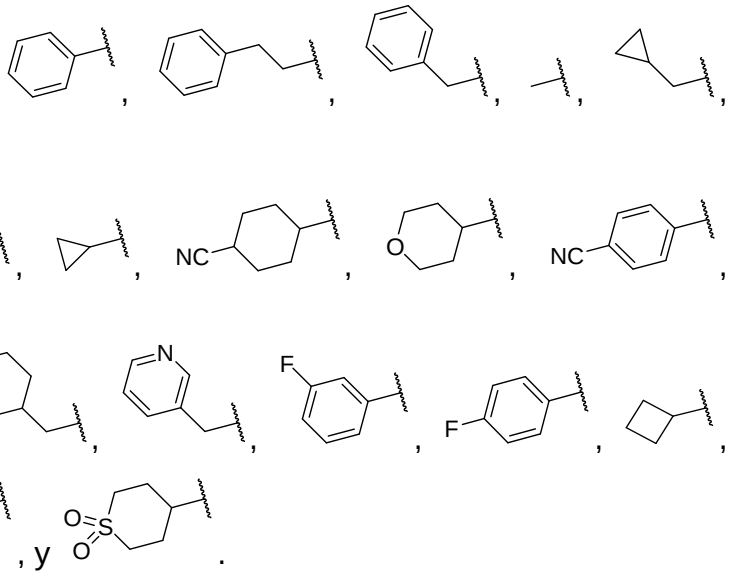
y

; y

R^{26} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$.

[0042] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de

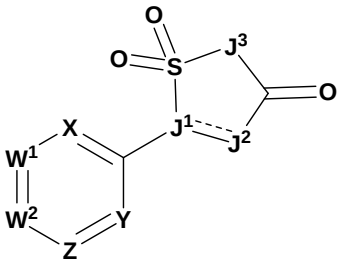


[0043] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de 

.

[0044] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al menos uno de X, Y, Z, W^1 y W^2 es N.

[0045] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (III);

donde:

o bien:

W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o

W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^6 y $R^{6'}$;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12},

heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 y $R^{7'}$;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

al menos uno de W^1, W^2, X, Y y Z es N;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -

$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y -$P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-

heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

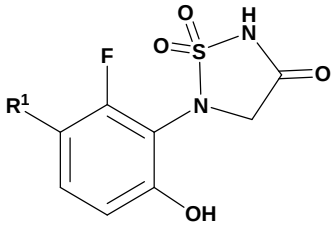
cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -

$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0046] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (IId-1), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IId-1),

donde:

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10},

heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{20f}, R^{20k}, R^{20l} y R^{20m} se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

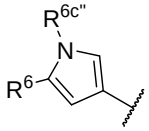
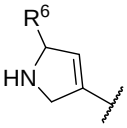
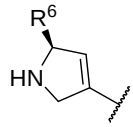
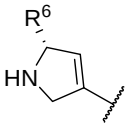
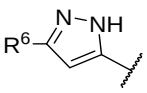
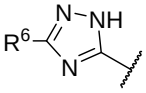
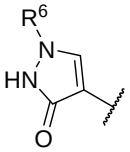
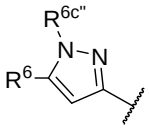
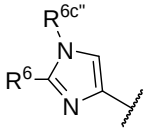
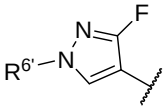
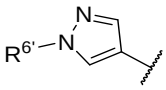
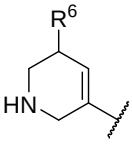
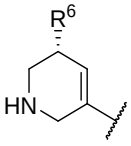
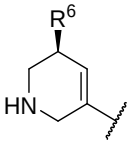
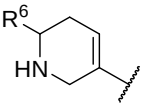
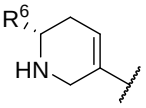
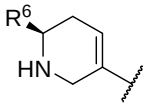
cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f}.

[0047] En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo,

piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales se sustituye con uno o más R^6. En modalidades del compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0048] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en la presente, tal como un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0049] En un aspecto, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del sujeto (es decir, compuesto descrito en la presente) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. El sujeto puede sufrir un tumor sólido o un cáncer líquido (por ejemplo, cáncer de la sangre o de la médula ósea o de ganglios linfoides, que incluye leucemia, linfoma y mieloma).

[0050] En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad de una célula, que comprende: poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente, potenciando de este modo la inmunidad de la célula, donde la célula comprende (i) una secuencia quimérica del receptor de linfocitos T que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico

(CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno.

[0051] En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad de una célula, que comprende: (a) poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente; y (b) introducir a la célula (i) una secuencia quimérica del receptor de linfocitos T que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno, potenciando de este modo la inmunidad de la célula. En algunas modalidades, el paso (a) se realiza antes, de forma simultánea o después de (b). En algunas modalidades, la célula conserva la expresión o actividad de PTPN2 antes de (a). En algunas modalidades, la célula es una célula linfoide. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar la célula a un sujeto que la necesita. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar un compuesto descrito en la presente al sujeto antes, de forma simultánea o después de la administración de la célula. En algunas modalidades, antes de administrar un compuesto descrito en la presente, una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2.

[0052] En un aspecto, se proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar una célula linfoide al sujeto, potenciando así la inmunidad del sujeto, donde la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide está regulada por disminución por un compuesto del sujeto (es decir, el compuesto descrito en la presente) divulgado en la presente. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende regular por disminución de manera transitoria la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide. En algunas modalidades, antes de la regulación negativa transitoria, la célula linfoide exhibe expresión o actividad de PTPN2. En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria se realiza una vez. En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria se realiza de forma intermitente dos o más veces. En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria comprende la introducción de un compuesto descrito en la presente en la célula. En algunas modalidades, la célula linfoide comprende (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP)

y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar un compuesto descrito en la presente al sujeto antes, de forma simultánea o después de la administración de la célula linfoide. En algunas modalidades, antes de administrar el compuesto descrito en la presente, una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2.

[0053] En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) seleccionar el sujeto que exhibe expresión o actividad de PTPN2; y (b) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en una célula del sujeto mediante un compuesto del sujeto (es decir, el compuesto descrito en la presente) divulgado en la presente, potenciando así la inmunidad del sujeto. En algunas modalidades, la etapa (b) se realiza in vivo. En algunas modalidades, la etapa (b) se realiza ex vivo. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar la célula al sujeto antes, de forma simultánea o después de la regulación por disminución. En algunas modalidades, la regulación por disminución comprende la introducción de un compuesto descrito en la presente en la célula. En algunas modalidades, la regulación por disminución comprende la regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2. En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria se realiza una vez. En algunas modalidades, la célula del sujeto es una célula linfoide que comprende (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno. En algunas modalidades del método en cuestión, la célula del sujeto no exhibe una mutación de (i) un primer gen que codifica PTPN2 o (ii) un segundo gen unido operativamente a PTPN2, donde la mutación inhibe la expresión y/o actividad de PTPN2. En algunas modalidades del método en cuestión, la selección comprende realizar un ensayo de ácido nucleico usando al menos una porción de un genoma o transcriptoma de la célula del sujeto para detectar la mutación. En algunas modalidades del método en cuestión, la selección comprende realizar un ensayo de proteínas para detectar una PTPN2 funcionalmente activa o una

PTPN2 funcionalmente inactiva.

[0054] En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar una célula linfoide al sujeto; y administrar un compuesto descrito en la presente al sujeto, potenciando así la inmunidad del sujeto. En algunas modalidades del presente método, la administración del compuesto descrito en la presente se realiza antes, de forma simultánea o después de la administración de la célula linfoide. En algunas modalidades del presente método, la administración del compuesto descrito en la presente se realiza por separado de la administración de la célula linfoide. En algunas modalidades del presente método, antes de administrar el compuesto descrito en la presente, una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2. En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad antitumoral o anticancerígena de un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) poner en contacto una célula linfoide del sujeto con un compuesto descrito en la presente, potenciando de ese modo la inmunidad antitumoral o anticancerígena del sujeto.

[0055] En un aspecto se proporciona un método para tratar un tumor o cáncer de un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) poner en contacto una célula linfoide del sujeto con un compuesto descrito en la presente, tratando así el tumor o cáncer del sujeto. En algunas modalidades del método en cuestión, el contacto se realiza in vivo. En algunas modalidades del método en cuestión, el contacto se realiza ex vivo y posteriormente se introduce la célula linfoide en el sujeto. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar la célula linfoide al sujeto antes, de forma simultánea o después de la puesta en contacto. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además (b) introducir a la célula linfoide (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno. En algunas modalidades del método en cuestión, (a) se realiza antes, de forma simultánea o después de (b).

[0056] En un aspecto se proporciona un método para potenciar la inmunidad antitumoral o anticancerígena de un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en una célula linfoide del sujeto, potenciando así la

inmunidad antitumoral o anticancerígena del sujeto.

[0057] En un aspecto, se proporciona un método para tratar un tumor o cáncer de un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en una célula linfoide del sujeto, tratando así el tumor o cáncer del sujeto. En algunas modalidades del método en cuestión, la regulación por disminución se realiza in vivo. En algunas modalidades del método en cuestión, la regulación por disminución se realiza ex vivo y posteriormente se introduce la célula linfoide en el sujeto. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además administrar la célula linfoide al sujeto antes, de forma simultánea o después de la regulación por disminución. En algunas modalidades, la regulación por disminución comprende la introducción de un compuesto descrito en la presente en la célula linfoide. En algunas modalidades, la regulación por disminución comprende la regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2. En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria se realiza una vez. En algunas modalidades del método en cuestión, la regulación por disminución transitoria se realiza de forma intermitente dos o más veces. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende además (b) introducir a la célula linfoide (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno. En algunas modalidades del método en cuestión, (a) se realiza antes, de forma simultánea o después de (b).

[0058] En un aspecto, se proporciona un método para aumentar la eficacia o reducir los efectos secundarios de una terapia celular para un sujeto que la necesita, que comprende: (a) administrar al sujeto una célula que comprende una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de señalización intracelular se requiere mínimamente para la activación del CAR tras la unión a un antígeno; y (b) administrar un compuesto descrito en la presente al sujeto antes, de forma simultánea o después de (a). En algunas modalidades, la célula conserva la expresión o actividad de PTPN2 antes de (b). En algunas modalidades, la célula es una célula linfoide. En algunas modalidades, antes de administrar el compuesto descrito en la presente, una

célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2.

[0059] En un aspecto, se proporciona un método para aumentar la eficacia o reducir los efectos secundarios de una terapia celular para un sujeto que la necesita, que comprende: (a) administrar al sujeto una cantidad subterapéutica de una célula que comprende una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, (b) administrar un compuesto descrito en la presente al sujeto antes, de forma simultánea o después de (a). En algunas modalidades, la célula conserva la expresión o actividad de PTPN2 antes de (b). En algunas modalidades, la célula es una célula linfoide. En algunas modalidades, antes de administrar el compuesto descrito en la presente, una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente reduce la señalización de PTPN2 en una célula del sujeto. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente no regula la recombinación específica de sitio de un gen que codifica PTPN2. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente no afecta la edición de (i) el gen que codifica PTPN2 o (ii) un gen adicional unido operativamente a PTPN2. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente está configurado para unirse a PTPN2. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente muestra especificidad de unión a PTPN2 en comparación con otras tirosina fosfatasas. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente presenta una IC_{50} menor o igual a 5 μM para PTPN2.

[0060] En algunas modalidades, cualquiera de los métodos en cuestión comprende además monitorear, de forma simultánea con o después de la administración del compuesto descrito en la presente y/o la célula linfoide, uno o más parámetros de salud del sujeto seleccionados del grupo que consiste en: temperatura, sibilancias, sudoración, fatiga, peso, insomnio, diarrea, infecciones y trastornos mentales.

[0061] En algunas modalidades, cualquiera de los métodos en cuestión comprende además detectar, de forma simultánea con o después de la administración del compuesto descrito en la presente de la célula linfoide, uno o más biomarcadores inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en: anticuerpos, citocinas, radicales y factores de coagulación. En algunas modalidades del método en cuestión, las citocinas comprenden IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10 o IL-1RA. En algunas modalidades del método en cuestión, la célula del sujeto comprende una célula enferma. En algunas modalidades del método en

cuestión, la célula enferma es una célula tumoral o una célula cancerosa. En algunas modalidades del método en cuestión, la célula del sujeto comprende una célula linfoide. En algunas modalidades del método en cuestión, la célula linfoide se selecciona del grupo que consiste en: linfocito T, linfocito B, linfocito NK, célula KHYG, linfocito T auxiliar, linfocito T regulador, linfocito T de memoria, linfocito T de infiltración tumoral (TIL), célula presentadora de antígeno y célula dendrítica. En algunas modalidades del método en cuestión, la célula linfoide se selecciona del grupo que consiste en: un linfocito T CD4+, un linfocito T CD8+ y un linfocito T CD4+ y CD8+.

[0062] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos en cuestión, el sujeto padece un cáncer seleccionado entre cáncer de vejiga, hueso, cerebro, mama, cuello uterino, colon, pulmón, esófago, cabeza y cuello, ovario, próstata, útero, estómago, piel y tejido renal.

[0063] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos en cuestión aplicables, la etapa de (1) poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente, (2) administrar la célula linfoide al sujeto, (3) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en la célula del sujeto, (4) administrar el compuesto descrito en la presente al sujeto, (5) poner en contacto la célula linfoide del sujeto con el compuesto descrito en la presente, y/o (6) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide del sujeto se realiza antes, de forma simultánea o después de una administración de otro agente (segundo agente) o terapia al sujeto.

[0064] En algunas modalidades del método en cuestión antes mencionado, el segundo agente puede seleccionarse del grupo que incluye, de modo no taxativo, un agente quimioterapéutico, un agente radiactivo, un agente de molécula pequeña dirigido a un marcador tumoral, un agente de unión al antígeno que se une específicamente a un marcador tumoral, y un modulador inmunológico. En algunas modalidades, el segundo agente es un inhibidor del punto de control. En algunas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 y TIGIT. En algunas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de IDO o mTOR.

[0065] En algunas modalidades, se puede usar una segunda terapia que comprende células madre o células linfoides junto con un compuesto en cuestión (es decir, el

compuesto descrito en la presente) divulgado en la presente.

[0066] En algunas modalidades de un método en cuestión, la TFP utilizada en una célula en cuestión comprende una subunidad de TCR que comprende (1) un dominio extracelular de TCR capaz de unirse específicamente a un antígeno, y (2) un dominio de señalización intracelular, donde la TFP forma un complejo TCR. En algunas modalidades, el dominio extracelular de TCR comprende el elemento (1) un dominio de unión al antígeno capaz de unirse específicamente al antígeno, y el elemento (2) un dominio extracelular o parte de este de una proteína seleccionada del grupo que consiste en una cadena alfa de TCR, una cadena beta de TCR, una subunidad de TCR CD3 épsilon, una subunidad de TCR CD3 gamma, un TCR CD3 delta, donde los elementos (1) y (2) están unidos operativamente entre sí. En algunas modalidades, el dominio intracelular de TCR comprende un dominio estimulador de un dominio de señalización intracelular de cadena épsilon, cadena delta y/o una cadena gamma del grupo de diferenciación 3 (CD3). En algunas modalidades, el dominio intracelular de TCR comprende un dominio estimulador de un dominio de señalización intracelular de TCR alfa, o de un dominio de señalización intracelular de TCR beta. En algunas modalidades, la TFP comprende un dominio transmembrana que incluye un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en una cadena de TCR alfa, una cadena de TCR beta, una cadena de TCR zeta, una subunidad TCR de CD3 épsilon, una subunidad TCR de CD3 gamma, una subunidad TCR de CD3 delta, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 y CD154.

[0067] En algunas modalidades, el TFP comprende un dominio coestimulador. En algunas modalidades del método en cuestión, el dominio coestimulador del TFP se selecciona del grupo que consiste en: un dominio de señalización funcional de una proteína seleccionada del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, el antígeno -1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL,

DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

[0068] En algunas modalidades, un CAR utilizado en un método en cuestión comprende un dominio de unión al antígeno y un dominio de señalización intracelular. En algunas modalidades, el dominio de señalización intracelular del CAR comprende un dominio de señalización primario y/o un dominio de señalización coestimulador, donde el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de una proteína elegida entre CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon Rib), CD79a, CD79b, Fcgamma Rlla, DAP10 o DAP12.

[0069] En algunas modalidades, el dominio de señalización intracelular del CAR comprende un dominio de señalización coestimulador que comprende un dominio de señalización funcional de una proteína seleccionada del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, el antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D. En algunas modalidades, el dominio de señalización intracelular del CAR comprende un dominio de señalización primario y/o un dominio de señalización coestimulador, donde el dominio de señalización primario y/o el dominio de señalización coestimulador se requiere mínimamente para la activación del CAR tras la unión a un antígeno. En algunas modalidades del método en cuestión, el CAR es un CAR de primera generación en el que el dominio de señalización primario es un miembro seleccionado del grupo que consiste en CD3zeta, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS y

una variante de estos. En algunas modalidades del método en cuestión, el CAR es un CAR de segunda generación en el que (i) el dominio de señalización primario es un miembro seleccionado del grupo que consiste en CD3zeta, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS y una variante de este, y (ii) el dominio de señalización coestimulador es un miembro diferente seleccionado del grupo que consiste en CD3zeta, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS y una variante de estos.

[0070] En algunas modalidades de un método en cuestión, el antígeno al que se une una célula en cuestión es un antígeno tumoral o un antígeno canceroso , un antígeno tumoral seleccionado de un grupo que consiste en: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII , GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, RORl, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, mesotelina, IL-llRa, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-beta, SSEA-4, CD20, receptor de folato alfa, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, Prostasa, PAP, ELF2M, efrina B2, receptor de IGF-I, CAIX , LMP2, gplOO, bcr-abl, tirosinasa, EphA2, Fucosil GMl, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-acetil-GD2, Receptor de folato beta, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, ácido polisiálico, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-la, MAGE-A1, legumaina, HPV E6,E7, MAGE Al, ETV6-AML, proteína espermática 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, antígeno 1 relacionado con Fos, p53, mutante p53, prosteina, survivina y telomerasa, PCTA-l/Galectina 8, MelanA/MARTl, mutante Ras, hTERT, puntos de corte de translocación de sarcoma, ML-IAP, ERG (gen de fusión TPRSS2 ETS), NA17, PAX3, receptor de andrógenos, ciclina Bl, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, transcriptasa inversa de telomerasa humana, RUl, RU2, carboxilesterasa intestinal, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIRl, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5 e IGLL1. En algunas modalidades del método en cuestión, el antígeno comprende un neoantígeno codificado por un gen mutado específico de tumor.

[0071] En algunas modalidades, un método en cuestión que utiliza un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) divulgado en la presente es eficaz para reducir el efecto secundario que comprende el síndrome de liberación de citocinas (CRS), el trastorno inflamatorio o el trastorno autoinmunitario.

[0072] En un aspecto, se proporciona una célula modificada que ha sido expuesta a un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) divulgado en la presente. En otro aspecto, la célula modificada comprende un compuesto descrito en la presente.

[0073] En un aspecto separado, se proporciona una célula modificada que comprende (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhibe unión específica a un antígeno, donde la expresión o actividad de PTPN2 en la célula está regulada por disminución, para potenciar la inmunidad de la célula modificada.

[0074] En algunas modalidades de la célula modificada en cuestión, la célula modificada exhibe una mutación de (i) un primer gen que codifica PTPN2 o (ii) un segundo gen unido operativamente a PTPN2, donde la mutación inhibe la expresión y/o actividad de PTPN2. En algunas modalidades, la expresión o actividad de PTPN2 se regula por disminución de forma transitoria. En algunas modalidades, la expresión o actividad de PTPN2 está regulada por disminución por un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente no regula la recombinación específica de sitio de un gen que codifica PTPN2. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente no afecta la edición de (i) el gen que codifica PTPN2 o (ii) un gen adicional unido operativamente a PTPN2. En algunas modalidades de la célula modificada en cuestión, el compuesto descrito en la presente está configurado para unirse a PTPN2 y, en algunas modalidades, el compuesto exhibe unión específica a PTPN2 en comparación con otras tirosina fosfatasas. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente presenta una IC_{50} menor o igual a 5 μM para PTPN2. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) exhibe inhibición selectiva de PTPN2 en relación con otra fosfatasa tal como PTPN1B. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) se une e inhibe las actividades de PTPN2 y PTPN1B.

[0075] En algunas modalidades de un célula modificada en cuestión, la TFP utilizada comprende una subunidad de TCR que comprende (1) un dominio extracelular de TCR capaz de unirse específicamente al antígeno, y (2) un dominio de señalización intracelular,

donde la TFP forma un complejo TCR. En algunas modalidades, el dominio extracelular de TCR comprende el elemento (1) un dominio de unión al antígeno capaz de unirse específicamente al antígeno, y el elemento (2) un dominio extracelular o parte de este de una proteína seleccionada del grupo que consiste en una cadena alfa de TCR, una cadena beta de TCR, una subunidad de TCR CD3 épsilon, una subunidad de TCR CD3 gamma, un TCR CD3 delta, donde los elementos (1) y (2) están unidos operativamente entre sí. En algunas modalidades, el dominio intracelular de TCR comprende un dominio estimulador de un dominio de señalización intracelular de cadena épsilon, cadena delta y/o una cadena gamma del grupo de diferenciación 3 (CD3). En algunas modalidades, el dominio intracelular de TCR comprende un dominio estimulador de un dominio de señalización intracelular de TCR alfa, o de un dominio de señalización intracelular de TCR beta. En algunas modalidades, la TFP comprende un dominio transmembrana que incluye un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en una cadena de TCR alfa, una cadena de TCR beta, una cadena de TCR zeta, una subunidad TCR de CD3 épsilon, una subunidad TCR de CD3 gamma, una subunidad TCR de CD3 delta, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 y CD154.

[0076] En algunas modalidades, el TFP comprende un dominio coestimulador. En algunas modalidades, el dominio coestimulador del TFP se selecciona del grupo que consiste en: un dominio de señalización funcional de una proteína seleccionada del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, el antígeno -1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

[0077] Una célula modificada en cuestión puede ser una célula linfoide modificada. En algunas modalidades, la célula linfoide modificada es una variante de un miembro que se selecciona del grupo que consiste en: un linfocito T, linfocito B, linfocito NK, célula KHYG, linfocito T auxiliar, linfocito T regulador, linfocito T de memoria, linfocito T de infiltración tumoral (TIL), célula presentadora de antígeno y célula dendrítica. En algunas modalidades, la célula linfoide modificada es una variante de un miembro seleccionado del grupo que consiste en: un linfocito T CD4+, un linfocito T CD8+ y un linfocito T CD4+ y CD8+.

[0078] Los aspectos y ventajas adicionales de la presente divulgación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la presente técnica a partir de la siguiente descripción detallada, donde solamente se muestran y describen modalidades ilustrativas de la presente divulgación. Como se comprenderá, la presente divulgación es susceptible de otras modalidades diferentes, y sus diversos detalles son susceptibles de modificaciones en varios aspectos obvios, todo ello sin apartarse de la divulgación. Por consiguiente, los dibujos y las descripciones deberían considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0079] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en la presente mediante referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara de forma individual y específica como incorporada mediante referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0080] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0081] Los términos “un” y “una” hacen referencia a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

[0082] "Alrededor de" como se utiliza en la presente cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad, una duración y similares, pretende abarcar variaciones de ± 10 % de un número o valor establecido.

[0083] Los términos "polinucleótido", "nucleótido", "secuencia de nucleótidos", "ácido nucleico" y "oligonucleótido" se usan de manera intercambiable. Estas hacen referencia a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de estos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Los siguientes son ejemplos no taxativos de polinucleótidos: regiones codificantes o no codificantes de un gen o fragmento de gen, loci (locus) definidos a partir del análisis de enlaces, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia, ARN ribosómico, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores, ADN libre de células (ADNlc), y ADN tumoral circulante (ADNtc). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. Si están presentes, las modificaciones a la estructura de nucleótidos pueden impartirse antes o después del ensamblaje del polímero. Componentes no nucleótidos pueden interrumpir la secuencia de nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, como por conjugación con un componente etiqueta.

[0084] Una "sonda de nucleótidos" o "sonda" se refiere a un polinucleótido usado para detectar o identificar su correspondiente polinucleótido objetivo en una reacción de hibridación.

[0085] Tal como se usa en la presente, "expresión" se refiere al proceso mediante el cual un polinucleótido se transcribe en ARNm y/o el proceso mediante el cual el ARNm transcrito (también denominado "transcripción") se traduce posteriormente en péptidos, polipéptidos o proteínas. Las transcripciones y los polipéptidos codificados se denominan colectivamente "producto genético". Si el polinucleótido deriva de ADN genómico, la expresión puede incluir el corte y empalme del ARNm en una célula eucariota. El nivel de expresión (o alternativamente, el "nivel de expresión") de un gen PTPN2 se puede determinar, por ejemplo, determinando el nivel de polinucleótidos, polipéptidos o productos génicos de PTPN2.

[0086] "Expresado aberrantemente" o "expresión aberrante" tal como se aplica a una secuencia de nucleótidos (por ejemplo, un gen) o secuencia polipeptídica en un sujeto, se

refiere a la producción aberrante del ARNm transcrito y/o traducido a partir de la secuencia de nucleótidos o del producto proteico codificado por la secuencia de nucleótidos. Una secuencia expresada diferencialmente puede sobreexpresarse (o una expresión aberrantemente alta) o subexpresarse (o una expresión aberrantemente baja) en comparación con el nivel de expresión de una muestra de referencia (es decir, un nivel de referencia). Tal como se usa en la presente, la sobreexpresión es un aumento en la expresión que puede ser al menos 1,25 veces, o de manera alternativa, al menos 1 vez, o de manera alternativa, al menos 2 veces, o de manera alternativa, al menos 3 veces, o de manera alternativa, al menos 4 veces, o de manera alternativa, una expresión al menos 10 veces superior a la detectada en una muestra de referencia. Tal como se usa en la presente, la subexpresión es una reducción de la expresión que puede ser al menos 1,25 veces, o de manera alternativa, al menos 1 vez, o de manera alternativa, al menos 2 veces, o de manera alternativa, al menos 3 veces, o de manera alternativa, al menos 4 veces, o de manera alternativa, una expresión al menos 10 veces inferior a la detectada en una muestra de referencia. La subexpresión también abarca la ausencia de expresión de una secuencia particular, como lo demuestra la ausencia de expresión detectable en un sujeto de prueba en comparación con una muestra de referencia.

[0087] La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibidoras hacia y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Una molécula puede mediar su efecto de señalización mediante interacción directa o indirecta con moléculas posteriores de la misma vía o vías relacionadas. Por ejemplo, la señalización de PTPN2 puede implicar una serie de moléculas posteriores que incluyen, de modo no taxativo, una o más de las siguientes proteínas: PI3-quinasa y AKT.

[0088] Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de manera intercambiable en la presente y se refieren a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como conjugación con un componente de etiquetado. Tal como se usa en la presente, el término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y/o no naturales o sintéticos, que incluyen

glicina y los isómeros ópticos D o L, y análogos de aminoácidos y peptidomiméticos.

[0089] Un “control” o “muestra de control” es una muestra o sujeto alternativo utilizado en un experimento con fines de comparación.

[0090] El término "nivel de referencia" se refiere a un nivel de control utilizado para evaluar un nivel de prueba. En algunos ejemplos, un nivel de referencia puede ser un control. Por ejemplo, se puede considerar que un biomarcador está subexpresado cuando el nivel de expresión de ese biomarcador es inferior a un nivel de referencia. El nivel de referencia puede determinarse mediante una pluralidad de métodos, siempre que el nivel de referencia resultante proporcione con precisión un nivel de un biomarcador por encima del cual existe un primer grupo de sujetos que tienen una probabilidad diferente de exhibir una respuesta clínicamente beneficiosa al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 que el de un segundo grupo de pacientes que tienen niveles del biomarcador por debajo del nivel de referencia. El nivel de referencia puede determinarse, por ejemplo, midiendo el nivel de expresión de un biomarcador en células cancerosas tumorales o no tumorales del mismo tejido que el tejido de las células cancerosas que se van a analizar. En algunos ejemplos, el nivel de referencia puede ser un nivel de un biomarcador determinado *in vitro*. Se puede determinar un nivel de referencia comparando el nivel de un biomarcador en poblaciones de sujetos que tienen el mismo cáncer. Se pueden determinar dos o más grupos separados de sujetos mediante la identificación de subconjuntos de poblaciones de la cohorte que tienen niveles iguales o similares de un biomarcador. Luego se puede determinar un nivel de referencia basándose en un nivel que distinga estos grupos separados. Un nivel de referencia puede ser un número único, igualmente aplicable a todos los sujetos, o un nivel de referencia puede variar de acuerdo con subpoblaciones específicas de sujetos. Por ejemplo, los hombres mayores pueden tener un nivel de referencia diferente al de los hombres más jóvenes para el mismo cáncer, y las mujeres pueden tener un nivel de referencia diferente al de los hombres para el mismo cáncer. Además, el nivel de referencia podrá ser algún nivel determinado para cada sujeto individualmente. Por ejemplo, el nivel de referencia puede ser una proporción del nivel de un biomarcador en una célula cancerosa de un sujeto con respecto al nivel de un biomarcador en una célula normal dentro del mismo sujeto. En algunas modalidades, un nivel de referencia es un intervalo numérico de expresión genética que se obtiene a partir

de un muestreo estadístico de una población de individuos que tienen cáncer. Se puede conocer la sensibilidad de los individuos que padecen cáncer al tratamiento con un inhibidor de PTPN2. En determinadas modalidades, el nivel de referencia se deriva comparando la expresión génica con un gen de control que se expresa en el mismo entorno celular a niveles relativamente estables (por ejemplo, un gen de mantenimiento tal como una actina). La comparación con un nivel de referencia puede ser una evaluación cualitativa o una determinación cuantitativa.

[0091] Los términos "determinar", "medir", "evaluar", "calcular", "ensayar", "probar" y "analizar" se utilizan de manera intercambiable en la presente para referirse a cualquier forma de medición e incluyen determinar si un analito está presente o no (por ejemplo, detección). Estos términos pueden incluir determinaciones cuantitativas y/o cualitativas. La evaluación puede ser relativa o absoluta. Una cantidad relativa podría ser, por ejemplo, alta, media o baja. Una cantidad absoluta podría reflejar la intensidad medida de una señal o la traducción de esta intensidad de señal a otro formato cuantitativo, como microgramos/ml. “Detectar la presencia de” puede incluir determinar la cantidad de algo presente, así como determinar si está presente o ausente.

[0092] Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto o una molécula biológica que tiene la capacidad de efectuar la inhibición de una función biológica de una proteína objetivo (por ejemplo, PTPN2), ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína objetivo. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína objetivo. Si bien los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína objetivo al interactuar con otros miembros de la vía de transducción de señales de la cual la proteína objetivo es miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. De manera alternativa o adicional, una actividad de una proteína objetivo puede implicar interacción (por ejemplo, unión) entre la proteína objetivo y un sustrato de la proteína objetivo, y los términos "antagonista" e "inhibidores" pueden referirse a un compuesto que tiene la capacidad para interactuar con (por ejemplo, unirse a) el sujeto de la proteína objetivo, para inhibir indirectamente la actividad biológica de la proteína objetivo. En algunos casos, tal compuesto puede unirse tanto a la proteína

objetivo como a uno o más tipos del sustrato. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento, mantenimiento o propagación de un cáncer o un tumor.

[0093] El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, ha aumentado de tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

[0094] Los términos "administrar", "que administra", "administración" y derivados de estos se refieren a los métodos que pueden usarse para permitir la administración de agentes o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, intratecal, intranasal, intravítrea, infusión e inyección local), inyección transmucosa, administración oral, administración como supositorio y administración tópica. La administración es por cualquier vía, incluida la parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, de modo no taxativo,el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, trasplante, etc. Un experto en la técnica conocerá métodos adicionales para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente divulgación para prevenir o aliviar uno o más síntomas asociados con una enfermedad.

[0095] El término "administración sistémica" se refiere a la administración de agentes o composiciones de manera que los agentes o composiciones se distribuyan en el cuerpo de un sujeto. La distribución de los agentes o composiciones por todo el cuerpo del sujeto puede ser una distribución uniforme. De manera alternativa, la distribución puede ser preferencial, dando como resultado una mayor localización de los agentes o composiciones en uno o más sitios deseados. Un sitio deseado puede ser la sangre u otro sitio al que pueda acceder el sistema vascular. Los ejemplos no taxativos de vías de administración sistémicas incluyen la administración mediante (1) introducción del agente directamente en el sistema vascular o (2) administración oral, pulmonar o intramuscular donde el agente se adsorbe, ingresa al sistema vascular y se transporta a un o más sitios de acción deseados a través de la sangre. Por el contrario, "administración no sistémica" se refiere a la administración de agentes o

composiciones de manera que los agentes o composiciones se administran localmente en el sitio objetivo de interés del cuerpo de un sujeto para lograr principalmente un efecto local.

[0096] Los términos "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales abarcan la administración de dos o más agentes a un sujeto de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos puedan hacer valer sus respectivas funciones. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en el que están presentes ambos agentes.

[0097] El término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en la presente que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye, de modo no taxativo, estimular o prolongar la inmunidad antitumoral o el tratamiento de enfermedades, como se define a continuación. La cantidad eficaz puede variar en virtud de la aplicación prevista (*in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*), o las condiciones del sujeto y la enfermedad en tratamiento, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la condición de la enfermedad, la manera de administración y similares, lo cual puede ser determinado fácilmente por un experto en la técnica. El término aplica también a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células objetivo, por ejemplo, muerte celular o activación celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en el que se transporta.

[0098] Tal como se utilizan en la presente, los términos "tratamiento", "que trata", "paliar" y "mejorar" se utilizan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, de modo no taxativo, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora de la afección subyacente que se está tratando (por ejemplo, carcinoma de células escamosas). También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma tal que se observa una mejora en el paciente, aun cuando el paciente pueda seguir sufriendo el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar

una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

[0099] Un "efecto terapéutico", como se usa en la presente, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de estas.

[0100] El término "sujeto" incluye, de modo no taxativo, seres humanos de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un bebé, niño o adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto mayor) y/u otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus o monos rhesus); mamíferos, incluidos los mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluidas las aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero y en algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

[0101] El término "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

[0102] El término "*ex vivo*" se refiere a un evento que primero tiene lugar fuera del cuerpo del sujeto para una posterior aplicación *in vivo* en el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, una preparación *ex vivo* puede implicar la preparación de células fuera del cuerpo de un sujeto con el fin de introducir las células preparadas en el mismo cuerpo del sujeto o en uno diferente.

[0103] El término "*in vitro*" se refiere a un evento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* abarca cualquier ensayo realizado fuera del cuerpo de un sujeto. Los ensayos *in vitro* abarcan ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también abarcan un ensayo libre de células en el que no se emplean células intactas.

[0104] El término "regulación por disminución de la actividad de PTPN2", tal como se utiliza en la presente, se refiere a ralentizar, reducir, alterar, inhibir, así como eliminar y/o

prevenir por completo la actividad de PTPN2.

[0105] El término "función efectora" se refiere a una función especializada de una célula. La función efectora de un linfocito T, por ejemplo, puede ser actividad citolítica o actividad auxiliar, incluida la secreción de citocinas. Por lo tanto, el término "dominio de señalización intracelular" se refiere a la parte de una proteína que transduce la señal de función efectora y dirige a la célula para que realice una función especializada.

[0106] El término "autólogo" hace referencia a cualquier material derivado del mismo individuo al que se le va a volver a introducir más tarde en el individuo.

[0107] El término "alogénico/a" hace referencia a cualquier material derivado de un animal diferente de la misma especie que el individuo en el que se introduce el material. Se dice que dos o más individuos son alogénicos entre sí cuando los genes en uno o más loci no son idénticos. En algunos aspectos, el material alogénico de individuos de la misma especie puede ser lo suficientemente diferente genéticamente para interactuar antigénicamente.

[0108] El término una “molécula coestimuladora” se refiere al compañero de unión cognado en un linfocito T que se une específicamente con un ligando coestimulador, mediando así una respuesta coestimuladora por parte del linfocito T, tal como, de modo no taxativo, proliferación. Las moléculas coestimuladoras son moléculas de la superficie celular distintas de los receptores de antígenos o sus ligandos que contribuyen para una respuesta inmunitaria eficiente. Las moléculas coestimuladoras incluyen, de modo no taxativo, una molécula de MHC de clase I, BTLA y un receptor de ligando Toll, así como OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) y 4-1BB (CD137). Ejemplos adicionales de tales moléculas coestimuladoras incluyen CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76,

PAG/Cbp, CD19a y un ligando que se une específicamente con CD83. Un dominio de señalización intracelular coestimulador puede ser la parte intracelular de una molécula coestimuladora. Una molécula coestimuladora puede estar representada en las siguientes familias de proteínas: proteínas receptoras de TNF, proteínas similares a inmunoglobulinas, receptores de citocinas, integrinas, moléculas de activación linfocítica de señalización (proteínas SLAM) y receptores activadores de linfocitos NK. Ejemplos de tales moléculas incluyen CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 y un ligando que se une específicamente con CD83 y similares.El dominio de señalización intracelular puede comprender la parte intracelular completa, o el dominio de señalización intracelular nativo completo, de la molécula de la que deriva, o un fragmento funcional o derivado de esta.

[0109] Los términos "célula efectora inmunitaria" y "célula efectora" se utilizan de manera intercambiable en la presente. Hacen referencia a una célula que está implicada en una respuesta inmunitaria, por ejemplo, en la promoción de una respuesta efectora inmunitaria. Los ejemplos de células efectoras inmunitarias incluyen linfocitos T, por ejemplo, linfocitos T alfa/beta y linfocitos T gamma/delta, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T citolíticos naturales (NKT), mastocitos y fagocitos derivados de mieloides.

[0110] Los términos "inmunidad" y "respuesta inmunitaria" se utilizan de manera intercambiable en la presente. Tal como se aplica a un sujeto, se refiere a la capacidad del sujeto para provocar una respuesta inmunitaria a través de sus células inmunitarias contra un antígeno, que incluye, de modo no taxativo, antígeno tumoral, antígeno viral, antígeno bacteriano o neoantígeno. Tal como se aplica a una célula, se refiere a la capacidad de la célula para generar una respuesta celular directa o indirectamente contra un antígeno, que incluye, de modo no taxativo, antígeno tumoral, antígeno viral, antígeno bacteriano o neoantígeno.

[0111] El término “célula linfoide” o “células linfoides” se refiere a cualquiera de las células responsables de la producción de inmunidad (o respuesta inmunitaria) mediada por células o anticuerpos e incluyendo linfocitos, linfoblastos y células plasmáticas. Las células linfoides incluyen granulocitos tales como asófilos, eosinófilos y neutrófilos;

mastocitos; monocitos que pueden convertirse en macrófagos; células presentadoras de antígenos tales como células dendríticas; y linfocitos tales como linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), linfocitos B y linfocitos T (incluidos los linfocitos T activados). En algunos ejemplos, los linfocitos T incluyen células tanto vírgenes como de memoria (por ejemplo, células de memoria central o T_{CM}, memoria efectora o T_{EM} y memoria efectora RA o T_{EMRA}), células efectoras (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos o CTL o células Tc), células auxiliares (por ejemplo, Th1, Th2, Th3, Th9, Th7, TFH), células reguladoras (por ejemplo, células Treg y Tr1), linfocitos T citolíticos (linfocitos NKT), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), células asesinas activadas por linfocitos (LAK), linfocitos T αβ, linfocitos T γδ y clases únicas similares del linaje de linfocitos T.

[0112] Los términos "marcador tumoral", "antígeno tumoral" y "antígeno asociado a tumores" se usan de manera intercambiable en la presente, refiriéndose cada uno a una molécula o fragmento de esta expresada en la superficie o dentro de una célula cancerosa, o secretada o de otro modo una molécula o fragmento de este derivado de una célula cancerosa (por ejemplo, ADN tumoral circulante o ARN tumoral circulante), y que es útil para detectar una célula cancerosa o dirigir preferentemente un agente a la célula cancerosa. Un antígeno tumoral puede ser un marcador expresado tanto por células normales como por células cancerosas, por ejemplo, un marcador de linaje, por ejemplo, CD19 en linfocitos B. Un antígeno tumoral puede ser una molécula de la superficie celular que está sobreexpresada o subexpresada en una célula cancerosa en comparación con una célula normal. Un antígeno tumoral también puede ser una molécula de la superficie celular que se sintetiza de manera inapropiada en la célula cancerosa, por ejemplo, una molécula que contiene eliminaciones, adiciones o mutaciones en comparación con la molécula expresada en una célula normal. Un antígeno tumoral se puede expresar exclusivamente en la superficie celular de una célula cancerosa, en su totalidad o como un fragmento (por ejemplo, MHC/péptido), y no sintetizará o expresará en la superficie de una célula normal. Un antígeno tumoral incluye neoantígenos codificados por genes mutados específicos de un tumor.

[0113] El término "regulado por disminución de forma transitoria" como se usa en la presente generalmente significa que una regulación por disminución de la expresión o actividad de una molécula objetivo (por ejemplo, PTPN2) no es permanente. Una

regulación por disminución transitoria puede no ser una regulación por disminución permanente. En algunos casos, una regulación por disminución transitoria puede implicar la regulación por disminución (por ejemplo, la reducción) de la expresión o la actividad de una molécula objetivo durante un período de tiempo, seguido de la recuperación de al menos una parte de la expresión o el nivel de actividad de la molécula objetivo que estaba previamente regulada por disminución. Una regulación por disminución transitoria puede implicar una regulación por disminución intermitente de una molécula objetivo (por ejemplo, PTPN2).

[0114] El término "intermitente" se utiliza en la presente para describir un proceso que no es continuo. Un proceso intermitente puede ir seguido de una pausa o una parada. Una pluralidad de procesos intermitentes puede implicar, de manera alternativa, iniciar y detener un mismo proceso o procesos diferentes. En algunas modalidades, el término "régimen de dosificación intermitente" tal como se usa en la presente se refiere a un régimen de dosificación que comprende administrar una composición farmacéutica, seguido de un período de descanso.

[0115] El término "efecto secundario" como se usa en la presente se refiere a cualquier complicación, resultado no deseado o patológico de una terapia (por ejemplo, una terapia celular, una inmunoterapia, etc.) que ocurre además de o en lugar de un resultado de tratamiento deseado de la terapia. Los ejemplos de un efecto secundario pueden incluir, de modo no taxativo, (i) toxicidad de células no objetivo, (ii) toxicidad fuera del tumor en el objetivo y/o (iii) autoinmunidad (por ejemplo, autoinmunidad crónica). En un ejemplo, un efecto secundario de una terapia celular que implica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o un receptor de antígeno quimérico (CAR) puede incluir una enfermedad de injerto contra hospedador. En otro ejemplo, un efecto secundario de una terapia celular que implica una TFP y/o un CAR puede incluir la muerte de una célula configurada para expresar la TFP y/o el CAR.

[0116] Otros ejemplos de un efecto secundario de una terapia celular pueden incluir, de modo no taxativo, trastornos mediados por células fagocíticas, que incluyen macrófagos y granulocitos neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares, PMN) y/o linfocitos T. Los ejemplos incluyen enfermedades inflamatorias de la piel, incluida la psoriasis; respuestas asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (tal como la enfermedad de Crohn y la colitis

ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria del adulto; dermatitis; trastornos inflamatorios del SNC tales como esclerosis múltiple; trastornos uveíticos; afecciones alérgicas tales como eccema y asma y otras afecciones que implican infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas; reacciones de hipersensibilidad cutánea (incluidas la hiedra venenosa y el roble venenoso); enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, diabetes de inicio juvenil y respuestas inmunitarias asociadas con hipersensibilidad retardada mediada por citocinas y linfocitos T que se encuentran típicamente en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa; síndrome de lesión multiorgánica secundario a septicemia o traumatismo; anemia hemolítica autoinmunitaria; miastenia gravis; enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo; y/o todos los tipos de rechazo de trasplante, incluyendo enfermedad de injerto contra hospedador o enfermedad de hospedador contra injerto.

[0117] El término "eficacia" de un tratamiento o método, tal como se utiliza en la presente, se puede medir en función de los cambios en el curso de la enfermedad o afección en respuesta a tal tratamiento o método. Por ejemplo, la eficacia de un tratamiento o método de la presente divulgación se puede medir por su impacto sobre los signos o síntomas de una enfermedad o afección de un sujeto, por ejemplo, un tumor o cáncer del sujeto. Se puede lograr una respuesta cuando un sujeto que tiene la enfermedad o afección experimenta un alivio parcial o total de la enfermedad o afección, o una reducción de uno o más síntomas de la enfermedad o afección. En un ejemplo, se logra una respuesta cuando un sujeto que padece un tumor muestra una reducción en el tamaño del tumor después del tratamiento o método, como se proporciona en la presente divulgación. En algunos ejemplos, la eficacia puede medirse evaluando la muerte de las células cancerosas, la reducción del tumor (por ejemplo, como se evidencia por la reducción del tamaño del tumor) y/o la inhibición del crecimiento, la progresión y la diseminación del tumor.

[0118] La práctica de algunas modalidades descritas en la presente emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de inmunología, bioquímica, química, biología molecular, microbiología, biología celular, genómica y ADN recombinante, que

están dentro de los conocimientos de la técnica. Ver, por ejemplo, Sambrook y Green, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4ª edición (2012); la serie Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et ál. eds.); la serie Methods In Enzymology (Academic Press, Inc.), PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames y G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow y Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, y Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique y Specialized Applications, 6ª edición (R.I. Freshney, ed. (2010)).

[0119] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende que tiene la materia reivindicada. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones de términos en la presente, prevalecerán las de esta sección. Todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones y secuencias de nucleótidos y aminoácidos publicadas (por ejemplo, secuencias disponibles en GenBank u otras bases de datos) a las que se hace referencia en la presente se incorporan mediante referencia. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección similar, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y que información particular en Internet puede aparecer y desaparecer, pero se puede encontrar información equivalente buscando en Internet. La referencia a la misma evidencia la disponibilidad y difusión pública de tal información.

[0120] Se ha de comprender que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue tienen únicamente fines ilustrativos y explicativos y no restringen ninguna materia reivindicada. En la presente solicitud, el uso de la forma singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Cabe destacar que, tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se establezca de otro modo. Asimismo, el uso de la expresión "que incluye", así como también otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es taxativo.

[0121] Los títulos de las secciones que se usan en la presente tienen únicamente fines de organización y no se ha de interpretar que limiten la materia descrita.

[0122] La definición de términos químicos estándar se puede encontrar en obras de

referencia, que incluyen, de modo no taxativo, Carey y Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4ª Ed.” Vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, los métodos convencionales de espectroscopia de masas, NMR, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

[0123] A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio de la química analítica, la química orgánica sintética y la química medicinal y farmacéutica descritas en la presente son aquellas reconocidas en el campo. Se pueden utilizar técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación y administración farmacéutica, y tratamiento de pacientes. Se pueden utilizar técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación se pueden realizar, por ejemplo, usando kits de las especificaciones del fabricante o como se logra comúnmente en la técnica o como se describe en la presente. Las técnicas y procedimientos anteriores se pueden realizar generalmente mediante métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

[0124] Debe entenderse que los métodos y composiciones descritos en la presente no se limitan a la metodología, protocolos, líneas celulares, construcciones y reactivos particulares descritos en la presente y, como tales, pueden variar. También se ha de comprender que la terminología usada en la presente tiene únicamente el fin de describir modalidades particulares solo, y no se pretende que limite el alcance de los métodos, compuestos, composiciones descritos en la presente.

[0125] Como se usa en la presente, C_1-C_x incluye C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. C_1-C_x se refiere al número de átomos de carbono que forman el resto al que designa (excluyendo sustituyentes opcionales).

[0126] Un grupo "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene insaturación. En algunas modalidades, el grupo "alquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "1 a 6" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 6 átomos de carbono"

significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se indica ningún intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en la presente puede designarse como "alquilo C_1-C_6" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, “alquilo C_1-C_6” indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquileno).

[0127] Un "alcoxi" se refiere a un grupo "-O-alquilo", donde alquilo es como se define en la presente.

[0128] El término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos no taxativos de un grupo alquenilo incluyen -$CH=CH_2$, -$C(CH_3)=CH_2$, -$CH=CHCH_3$, -$CH=C(CH_3)_2$ y –$C(CH_3)=CHCH_3$. En algunas modalidades, los grupos alquenilo pueden tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquenileno).

[0129] El término "alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos no taxativos de un grupo alquinilo incluyen –C≡CH, -$C≡CCH_3$, –$C≡CCH_2CH_3$ y –$C≡CCH_2CH_2CH_3$. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquinileno).

[0130] "Amino" se refiere a un grupo -NH_2.

[0131] El término "alquilamina" o "alquilamino" se refiere al grupo -$N(alquilo)_xH_y$, donde alquilo es como se define en la presente y x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y =0. Cuando x = 2, los grupos alquilo, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos,

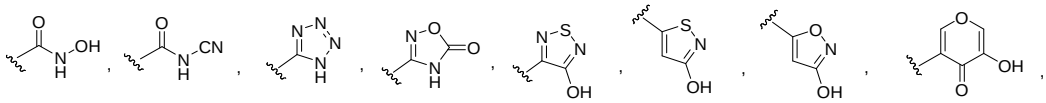
pueden formar opcionalmente un sistema de anillos cíclico. "Dialquilamino" se refiere a un grupo -N(alquil)$_2$, donde alquilo es como se define en la presente.

[0132] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones πdeslocalizado que contiene 4n+2 π electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Opcionalmente se pueden sustituir los aromáticos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo (por ejemplo, fenilo, naftalenilo) como grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo).

[0133] Tal como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono (por ejemplo, fenilo) o un sistema de anillos policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) donde 1) al menos un anillo es carbocíclico y aromático, 2) un enlace al resto del compuesto está directamente unido a un anillo aromático carbocíclico del sistema de anillos arilo, y 3) el anillo aromático carbocíclico del sistema de anillos arilo de 2) no está unido (por ejemplo , fusionado), ya sea directamente o a través de uno o más anillos aromáticos, a un anillo heteroarilo en el sistema de anillos policíclico. Los anillos arilo pueden formarse de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo y naftalenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno). Tal como se usa en la presente, el radical arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico. En modalidades, un arilo es un anillo monocíclico. En modalidades, un arilo es un sistema policíclico de anillo fusionado. En modalidades, un arilo es un sistema policíclico de anillo puenteado. En algunas modalidades, el arilo es un “arilo de anillo fusionado” donde el anillo de arilo está fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

[0134] "Carboxi" se refiere a -CO_2H. En algunas modalidades, los restos carboxi se pueden reemplazar con un "bioisóstero de ácido carboxílico", que se refiere a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Un bioisóstero de ácido carboxílico tiene propiedades biológicas similares a las de un grupo de ácido carboxílico. Un compuesto con un resto de ácido carboxílico puede tener el resto de ácido carboxílico intercambiado con un bioisóstero de

ácido carboxílico y tener propiedades físicas y/o biológicas similares en comparación con el compuesto que contiene ácido carboxílico. Por ejemplo, en una modalidad, un bioisóstero de ácido carboxílico se ionizaría a pH fisiológico alrededor de en la misma medida que un grupo de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisósteros de un ácido carboxílico incluyen, de modo no taxativo,



y similares.

[0135] El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático o un sistema de anillos carbocíclico policíclico (es decir, no incluye heteroátomo/s (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) donde 1) al menos un anillo es carbocíclico saturado o parcialmente insaturado y no aromático, 2) un enlace al resto del compuesto está directamente unido a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado no aromático del sistema de anillos, y 3) el anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado no aromático del sistema de anillos de 2) no está unido (por ejemplo, fusionado o espirocíclico), ya sea directamente o a través de uno o más anillos saturados o parcialmente insaturados y no aromáticos, a un anillo heterocicloalquilo en el sistema de anillos policíclico. Los cicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. En algunas modalidades, un anillo cicloalquilo es un anillo cicloalquilo espirocíclico. En modalidades, un cicloalquilo es un anillo monocíclico. En modalidades, un cicloalquilo es un sistema policíclico de anillo fusionado. En modalidades, un cicloalquilo es un sistema policíclico de anillo puenteado. En modalidades, un cicloalquilo es un sistema de anillos policíclico espirocíclico. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquileno).

[0136] Los términos "heteroarilo" o, de manera alternativa, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo monocíclico que incluye uno o más heteroátomos del anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un sistema de anillos policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) donde 1) al menos un anillo es aromático e incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y 2) un enlace al resto del compuesto está unido directamente a un anillo aromático que incluye uno o más heteroátomos

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo aromático unido (por ejemplo, fusionado), ya sea directamente o a través de uno o más anillos aromáticos, a un anillo aromático que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, del sistema de anillos arilo. Tal como se usa en la presente, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado (es decir, aromático) e incluye un heteroátomo. En modalidades, un heteroarilo es un anillo monocíclico. En modalidades, un heteroarilo es un sistema policíclico de anillo fusionado. En modalidades, un heteroarilo es un sistema policíclico de anillo puenteado. En algunas modalidades es un “heteroarilo de anillo fusionado” donde el anillo de heteroarilo está fusionado con un anillo cicloalquilo, arilo o heterocicloalquilo. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene *N* hace referencia a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

[0137] Un grupo "heterocicloalquilo" o grupo "heteroalicíclico" o grupo "heterociclilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, donde al menos un átomo del anillo esquelético de un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En modalidades, los átomos de nitrógeno, fósforo o azufre pueden opcionalmente oxidarse y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente cuaternizarse.Un heterocicloalquilo se refiere a un anillo monocíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado que incluye uno o más heteroátomos o un sistema de anillos policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) donde 1) al menos un anillo está saturado o parcialmente insaturado, no aromático, e incluye uno o más heteroátomos y 2) un enlace al resto del compuesto está directamente unido a un anillo del sistema de anillos que es un anillo saturado o parcialmente insaturado y no aromático que incluye uno o más heteroátomos o un anillo no aromático unido (por ejemplo, fusionado), ya sea directamente o a través de uno o más anillos saturados o parcialmente insaturados y no aromáticos, a un anillo saturado o parcialmente insaturado y no aromático que incluye uno o más heteroátomos del sistema de anillos. Los heterocicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluidos, de modo no taxativo, los

monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En algunas modalidades, un anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocicloalquilo espirocíclico. En modalidades, un heterocicloalquilo es un anillo monocíclico. En modalidades, un heterocicloalquilo es un sistema policíclico de anillo fusionado. En modalidades, un heterocicloalquilo es un sistema policíclico de anillo puenteado. En modalidades, un heterocicloalquilo es un sistema de anillos policíclico espirocíclico. A menos que se indique lo contrario, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 13 átomos de carbono en el anillo o sistema de anillos. 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 igual al número total de átomos (que incluye los heteroátomos) que conforman el heterocicloalquilo (es decir, átomos del esqueleto del anillo heterocicloalquilo). Dependiendo de la estructura, un grupo heterocicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo heterocicloalquileno).

[0138] El término "halo" o, de manera alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

[0139] El término "haloalquilo" hace referencia a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más halógenos. Los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no taxativos de haloalquilos incluyen $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ y similares.

[0140] Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos alquilo y alcoxi, respectivamente, que están sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos no taxativos de fluoroalquilos incluyen $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_3$, y similares. Los ejemplos no taxativos de fluoroalcoxi incluyen $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCF_2CF_2CF_3$, $-OCF(CH_3)_2$ y similares.

[0141] El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo donde uno o más átomos de la cadena esquelética se seleccionan de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de estos. El o los heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-NH-OCH_3$, $–CH_2-O-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ y $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Además, hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos,

tales como, a modo de ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Excluyendo el número de heteroátomos, un "heteroalquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono.

[0142] El término “oxo” se refiere al radical =O.

[0143] El término "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande.

[0144] El término "resto" hace referencia a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. A menudo, los restos químicos son entidades químicas reconocidas insertadas en una molécula o adheridas a ella.

[0145] Tal como se usa en la presente, el sustituyente "R" que aparece solo y sin designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo.

[0146] Tal como se usa en el presente, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia e instancias en las que no ocurre.

[0147] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa, a menos que se especifique lo contrario, que el grupo de referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OH, oxo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquilalquino C_1-C_6, halo, acilo, aciloxi, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluidos grupos amino mono y disustituidos (por ejemplo, $–NH_2$, -NHR, $-N(R)_2$) y los derivados protegidos de estos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser L^sR^s, donde cada L^s se selecciona independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $S(=O)_2NH$-, $-NHS(=O)_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C_1-C_6)-, o -(alquenilo C_2-C_6)-; y cada R^s se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_6), (cicloalquilo C_3-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y heteroalquilo C_1-C_6. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, anteriormente.

[0148] “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula arilo-R^c donde R^c es una cadena alquileno como se define anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para una cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo.

[0149] "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula arilo–R^d donde R^d es una cadena alquilo como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenileno.

[0150] "Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula arilo- R^e donde R^e es una cadena alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena alquinileno.

[0151] "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula arilo -O-R^c donde R^c es una cadena alquileno como se define anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para una cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo.

[0152] "Halo" o "halógeno" se refieren a sustituyentes de bromo, cloro, flúor o yodo.

[0153] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. En algunas modalidades, la parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un grupo alquilo.

[0154] “*N*-heterociclilo” o “heterociclilo unido a N” se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se

describe anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales *N*-heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

[0155] "*C*-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" hace referencia a un radical heterociclilo, tal como se definió anteriormente, que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula se da mediante un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical *C*-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales *C*-heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, 2-morfolinilo, 2-piperidinilo o 3-piperidinilo o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2-pirrolidinilo o 3-pirrolidinilo y similares.

[0156] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $–R^c$-heterociclilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

[0157] "Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $–O-R^c$-heterociclilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

[0158] "*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo, como se define anteriormente, que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula se da mediante un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

[0159] "*C*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se define anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula se da mediante un

átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical *C*-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

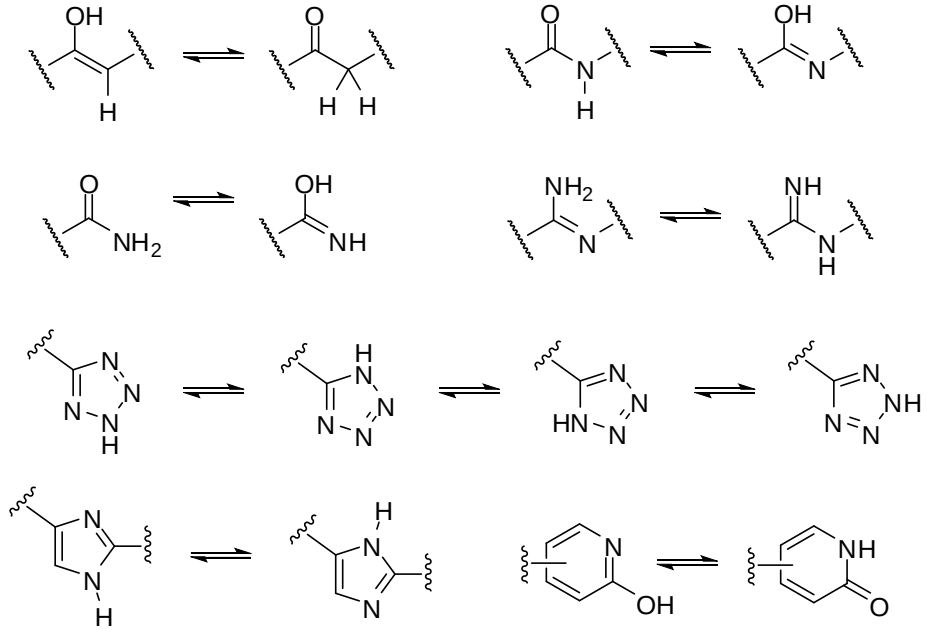
[0160] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula –R^c-heteroarilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

[0161] "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula –O-R^c-heteroarilo donde R^c es una cadena alquileno como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

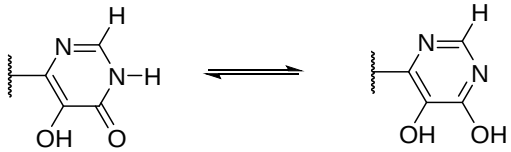
[0162] Los compuestos divulgados en la presente, en algunas modalidades, contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles de alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya isómeros geométricos tanto *E como Z (por ejemplo, cis* o *trans*). Asimismo, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos *E o Z (por ejemplo, cis* o *trans*) de un enlace doble alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tal como *isómeros orto*, *meta*y *para* alrededor de un anillo de benceno.

[0163] Un "tautómero" se refiere a una molécula donde un desplazamiento de protones

de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula es posible. Los compuestos presentados en la presente, en determinadas modalidades, existen como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



[0164] En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen en formas tautoméricas. Las estructuras de dichos compuestos se ilustran en la forma tautomérica para mayor claridad. Las formas tautoméricas alternativas se incluyen expresamente en esta divulgación, tal como, por ejemplo, las estructuras ilustradas a continuación.



[0165] Los compuestos descritos en la presente, en algunas modalidades, se usan en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una modalidad particular, el compuesto está deuterado en al menos una posición. Tales formas deuteradas pueden producirse mediante el procedimiento descrito en las patentes estadounidenses n.º 5.846.514 y 6.334.997. Tal como se describe en las patentes estadounidenses números 5.846.514 y 6.334.997, la

deuteración puede mejorar la estabilidad metabólica o la eficacia, aumentando así la duración de la acción de los fármacos.

[0166] A menos que se indique lo contrario, se pretende que las estructuras ilustradas en la presente incluyan compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C- o ^{14}C- están dentro del alcance de la presente divulgación.

[0167] Los compuestos de la presente divulgación contienen opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden etiquetarse con isótopos, tales como por ejemplo deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se contemplan todas las sustituciones isotópicas con ^{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, ^{125}I . Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

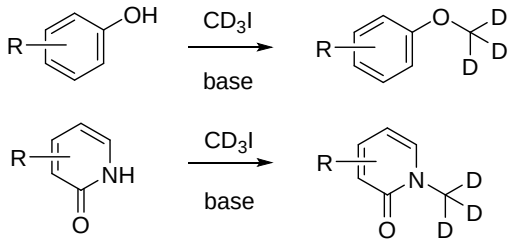
[0168] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen algunos o todos los átomos de ^{1}H reemplazados por átomos de ^{2}H. Los métodos de síntesis de compuestos que contienen deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, solo a modo de ejemplo no taxativo, los siguientes métodos sintéticos.

[0169] Los compuestos sustituidos con deuterio se sintetizan usando diversos métodos tales como los descritos en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis y Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery y Development. [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 págs. George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

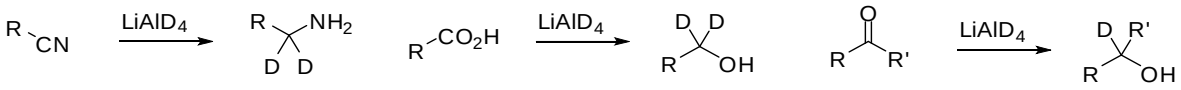
[0170] Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en la presente para proporcionar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Grandes cantidades de reactivos y componentes básicos que contienen deuterio están disponibles comercialmente a través de proveedores

de productos químicos, como Aldrich Chemical Co.

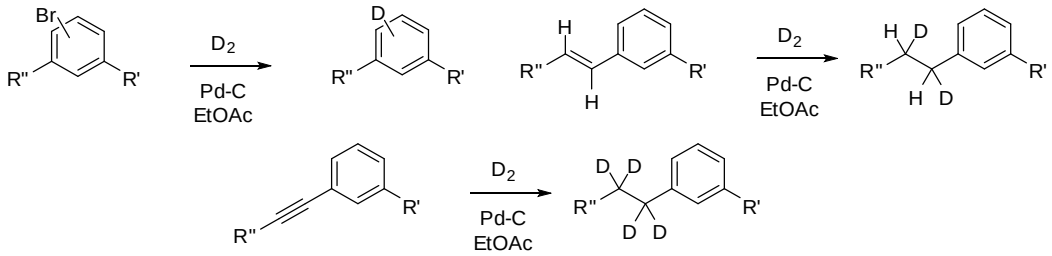
[0171] Los reactivos de transferencia de deuterio adecuados para su uso en reacciones de sustitución nucleofílica, tales como yodometano-d_3 (CD_3I), están fácilmente disponibles y pueden emplearse para transferir un átomo de carbono sustituido con deuterio en condiciones de reacción de sustitución nucleofílica al sustrato de reacción. El uso de CD_3I se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.



[0172] Se emplean reactivos de transferencia de deuterio, tal como el deuteruro de litio y aluminio ($LiAlD_4$), para transferir deuterio en condiciones reductoras al sustrato de reacción. El uso de $LiAlD_4$ se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.



[0173] Se emplean gas deuterio y catalizador de paladio para reducir los enlaces carbono-carbono insaturados y para realizar una sustitución reductora de enlaces aril carbono-halógeno como se ilustra, solo a modo de ejemplo, en los esquemas de reacción siguientes.



[0174] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto ácidas como de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente abarque cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales de adición de ácidos farmacéuticamente

aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

[0175]"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenilsustituidos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ilustrativas incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. et ál., “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). En algunas modalidades, las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal según métodos y técnicas con los que un experto en la técnica está familiarizado.

[0176]"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas modalidades, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases

inorgánicas incluyen, de modo no taxativo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosaminae, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge et ál., *supra*.

[0177]"Profármaco", tal como se utiliza en la presente, pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (*ver, por ejemplo,* Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una discusión sobre los profármacos en Higuchi, T., et ál., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad como referencia en la presente. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido de forma covalente, que libera el compuesto activo in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en la presente, se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo original.

[0178]Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable

en la presente para referirse a un vertebrado, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. Los mamíferos incluyen, de modo no taxativo, murinos, simios, humanos, animales de granja, animales de caza y mascotas. También se incluyen tejidos, células y su progenie de una entidad biológica obtenida *in vivo* o cultivada *in vitro*.

[0179] Los términos "agente terapéutico", "agente con capacidad terapéutica" o "agente de tratamiento" se usan indistintamente y se refieren a una molécula o compuesto que confiere algún efecto beneficioso tras la administración a un sujeto. El efecto beneficioso incluye permitir hacer determinaciones de diagnóstico; mejora de una enfermedad, síntoma, trastorno o proceso patológico; reducir o prevenir la aparición de una enfermedad, síntoma, trastorno o afección; y generalmente contrarrestar una enfermedad, síntoma, trastorno o proceso patológico.

[0180] Tal como se usan en la presente, "tratamiento", "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio a terapéutico y/o profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende cualquier mejora o efecto terapéuticamente relevante sobre una o más enfermedades, afecciones o síntomas bajo tratamiento. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o síntoma particular, o a un sujeto que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso si la enfermedad, afección o síntoma puede que aún no se haya manifestado. Normalmente, el beneficio profiláctico incluye reducir la incidencia y/o el empeoramiento de una o más enfermedades, afecciones o síntomas bajo tratamiento (por ejemplo, entre poblaciones tratadas y no tratadas, o entre estados tratados y no tratados de un sujeto).

[0181] La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente que es suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de uno o más de: el sujeto y la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente mediante alguien con experiencia ordinaria en la técnica. Se puede administrar una cantidad eficaz de un agente activo en una dosis única o en dosis múltiples. Se puede

describir en la presente que un componente tiene al menos una cantidad eficaz, o al menos una cantidad eficaz, tal como la asociada con un objetivo o propósito particular, tal como cualquiera de los descritos en la presente. El término "cantidad eficaz" también se aplica a una dosis que proporcionará una imagen para su detección mediante un método de obtención de imágenes apropiado. La dosis específica puede variar dependiendo de uno o más de lo siguiente: el agente particular elegido, el esquema posológico a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de administración, el tejido del cual se obtendrán imágenes y el sistema de administración físico en el cual se transporta.

[0182] Un "antígeno" es un resto o molécula que contiene un epítopo y, como tal, también se une específicamente a un anticuerpo.

[0183] Una “unidad de unión al antígeno” puede ser un anticuerpo de longitud completa completo o un fragmento (o fragmentos), una variante estructural de este, una variante funcional de este o una combinación de estos. Un anticuerpo de longitud completa puede ser, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, recombinante, quimérico, desinmunizado, humanizado y humano. Los ejemplos de un fragmento de un anticuerpo de longitud completa pueden incluir, de modo no taxativo, pesado variable (VH), ligero variable (VL), una cadena pesada que se encuentra en camélidos, tales como camellos, llamas y alpacas (VHH o V_HH), una cadena pesada que se encuentra en los tiburones (dominio V-NAR), un anticuerpo de dominio único (sdAb, es decir, “nanocuerpo”) que comprende un dominio de unión al antígeno único, Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')2 y “r IgG” (o la mitad del anticuerpo). Los ejemplos de fragmentos modificados de anticuerpos pueden incluir, de modo no taxativo, scFv, dis-scFv o bi(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-zipper, scFab, Fab2, Fab3, diacuerpos, diacuerpos de cadena simple, diacuerpos en tándem (Tandab), di-scFv en tándem, tri-scFv en tándem, minicuerpos (por ejemplo, (VH-VL-CH3)2, (scFv-CH3)2, ((scFv)2-CH3+CH3), ((scFv)2- CH3) o (scFv-CH3-scFv)2), y multicuerpos (por ejemplo, tricuerpos o tetracuerpos).

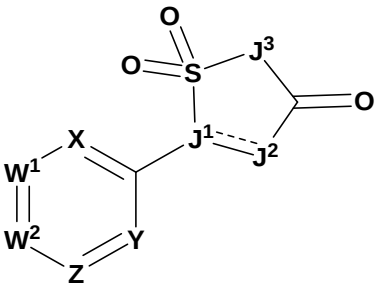
[0184] El término "anticuerpo" y "anticuerpos" abarcan cualquier unidad de unión al antígeno, que incluye, de modo no taxativo: anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de camello, anticuerpos quiméricos y cualquier otro fragmento de unión al epítopo.

[0185] El término "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

[0186] El término "*ex vivo*" se refiere a un evento que primero tiene lugar fuera del cuerpo del sujeto para una posterior aplicación in vivo en el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, una preparación ex vivo puede implicar la preparación de células fuera del cuerpo de un sujeto con el fin de introducir las células preparadas en el mismo cuerpo del sujeto o en uno diferente.

[0187] El término "*in vitro*" se refiere a un evento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo in vitro abarca cualquier ensayo realizado fuera del cuerpo de un sujeto. Los ensayos in vitro abarcan ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Los ensayos in vitro también abarcan un ensayo libre de células en el que no se emplean células intactas.

[0188] A continuación se describen en la presente compuestos, que incluyen compuestos que tienen actividad inhibidora de PTPN2 (es decir, inhibidores de PTPN2). En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (I);

donde:

o bien: W^1 es $C(R^1)$, y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

R^3 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$,

$-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno -C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y -$P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}; o -alquileno C_{1-6}-$OC(O)$-R^{16c} donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

R^{16c} es halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-ariloC$_{6-10}$, heteroarilo C_{1-9}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$, y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquiloC$_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10},

$-CH_2$-arilo C_{6-10}, $-CH_2$-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres de R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$ y $-OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

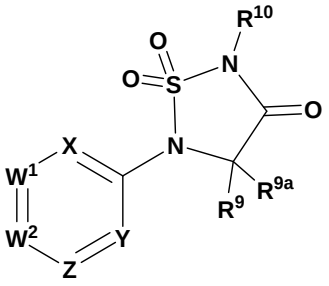
cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-,

$S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

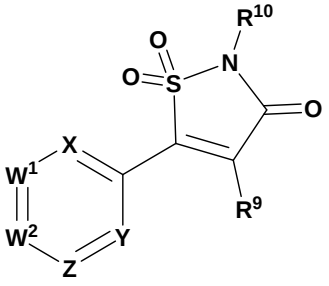
------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0189] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



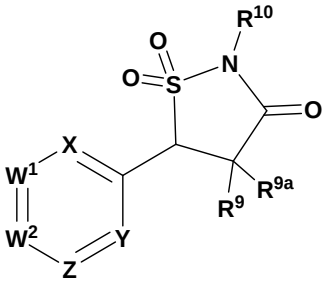
Fórmula (Ia).

[0190] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



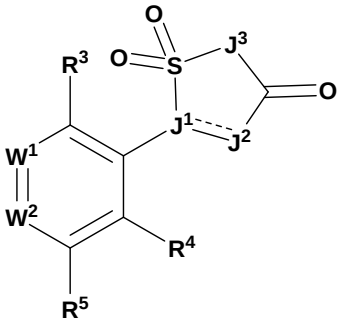
Fórmula (Ib).

[0191] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



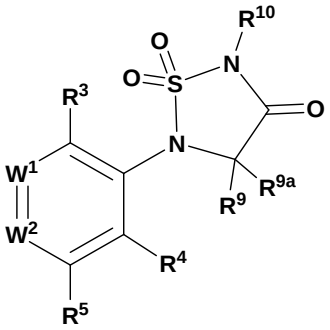
Fórmula (Ic).

[0192] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la fórmula:



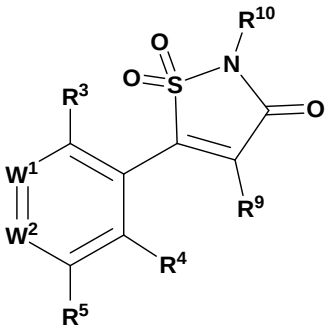
Fórmula (II);

[0193] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IIa):



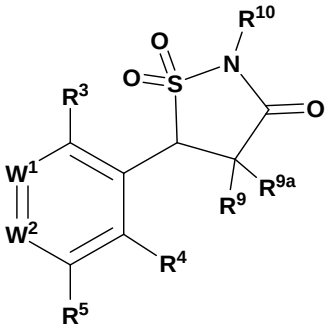
Fórmula (IIa).

[0194] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IIb):



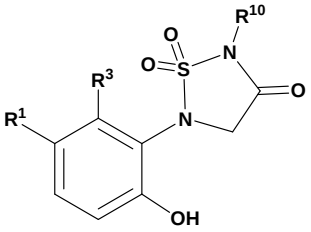
Fórmula (IIb).

[0195] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IIc):

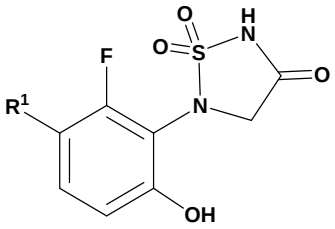


Fórmula (IIc).

[0196] En modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) tiene la estructura de la Fórmula (IId):

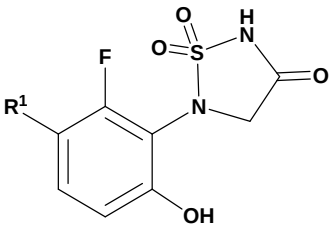


Fórmula (IId), tal como la Fórmula (IId-1)



, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta,

[0197] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (IId-1), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IId-1),

donde:

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

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

OR^{12}, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{20f}, R^{20k}, R^{20l} y R^{20m} se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10},

heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f}.

[0198] En modalidades, para un compuesto de la Fórmula (II-d1):

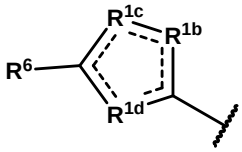
R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-10}, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 y heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde cicloalquilo C_{5-10}, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está sustituido con uno o más R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y del heteroarilo de 5 a 10 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S; y

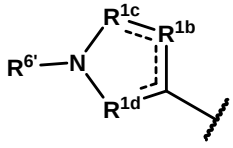
cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -OR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$ y -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

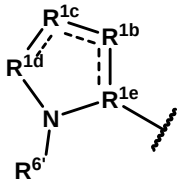
[0199] En modalidades, para un compuesto de la Fórmula (II-d1), R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{6.}$. En modalidades, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -OR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$ y -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10},

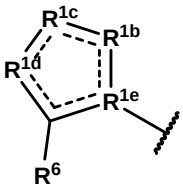
heterocicloalquilo C_{2-9} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l}. En algunas modalidades, R^1 es $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, tal como $-C(NH)NH_2$ o -C(NH)NHCN.

[0200] En modalidades, para un compuesto de la Fórmula (II-d1), R^1 se selecciona de:



;


, donde R^{1c} no es N o $N(R^{6c''})$ cuando R^{1b} es $C(R^{6b})$ y R^{1d} es $C(R^{6d})$;


, donde R^1 no es un pirrolilo sustituido; y


, donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N;

R^{1b} es N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, o $C(R^{6b})(R^{6b'})$;

R^{1c} es N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, o $C(R^{6c})(R^{6c'})$;

R^{1d} es N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, o $C(R^{6d})(R^{6d'})$;

R^{1e} es N, C, o $C(R^{6e})$;

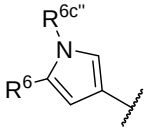
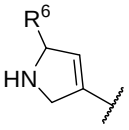
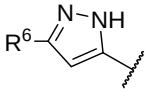
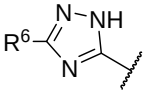
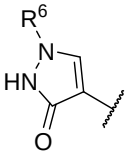
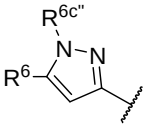
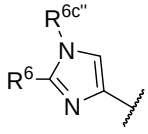
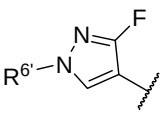
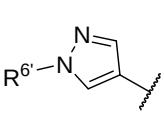
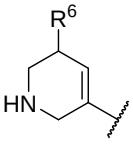
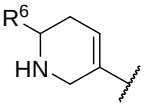
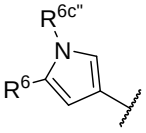
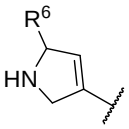
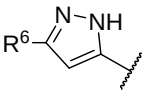
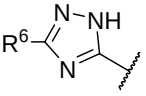
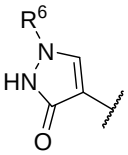
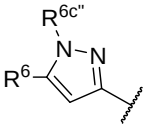
R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$ y R^{6e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

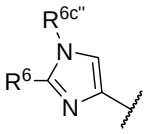
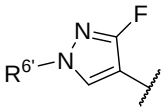
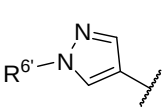
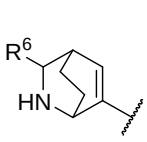
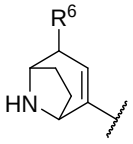
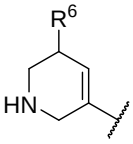
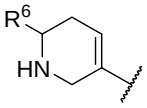
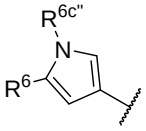
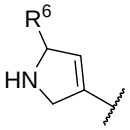
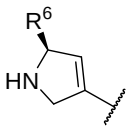
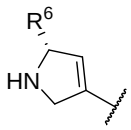
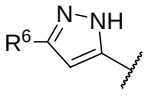
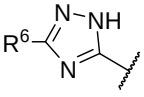
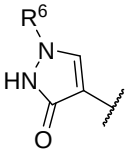
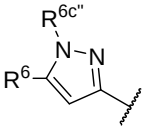
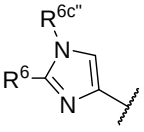
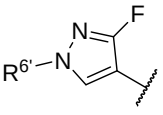
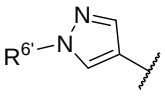
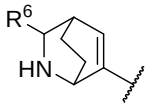
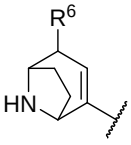
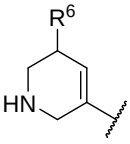
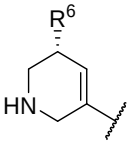
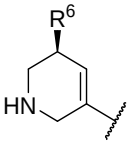
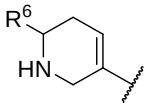
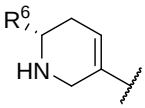
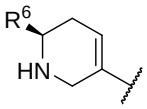
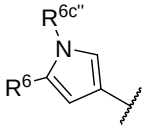
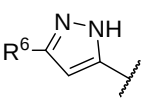
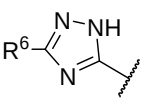
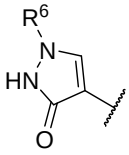
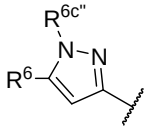
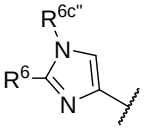
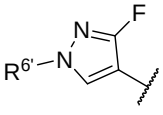
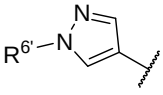
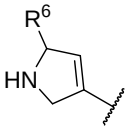
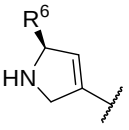
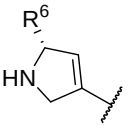
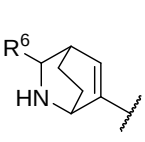
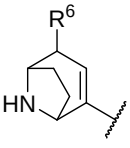
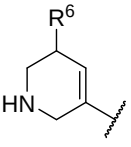
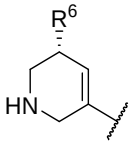
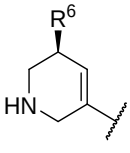
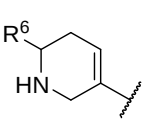
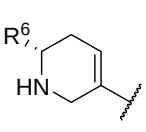
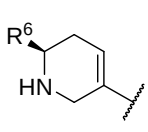
$R^{6b''}$, $R^{6c''}$ y $R^{6d''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y -

$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}; y

cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

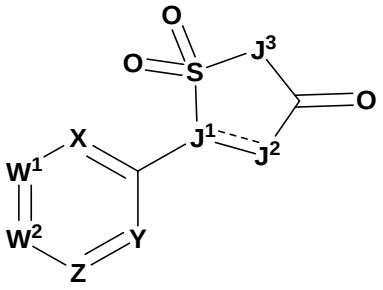
[0201] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (II-d1), R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0202] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (II-d1), cada R^{20f}, R^{20k}, R^{20l} y R^{20m} se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -

$S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$ y $-OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$.

[0203] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (III);

donde:

o bien:

W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o

W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^6 y $R^{6'}$;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^7 y $R^{7'}$;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

al menos uno de W^1, W^2, X, Y y Z es N;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde

alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-$

$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -

$CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno $-C_{1-6}$-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-}

$_{9}$, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0204] En algunas modalidades, X es $C(R^3)$. En modalidades, Y es $C(R^4)$. En modalidades adicionales, Z es $C(R^5)$. En algunas modalidades, X es N. En modalidades adicionales, Y es N. En modalidades, Z es N. En algunas modalidades, W^1 es $C(R^1)$. En modalidades adicionales, W^1 es $C(R^{1a})$. En algunas modalidades, W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades, W^2 es $C(R^2)$. En modalidades adicionales, W^1 es N. En algunas modalidades, W^2 es N. En modalidades, J^2 es CH_2. En algunas modalidades, J^2 es C(H). En modalidades adicionales, J^3 es N(H). En modalidades, J^3 es $C(R^{10})(R^{10a})$. En algunas modalidades, J^3 es $CH(R^{10})$. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno.

[0205] En modalidades, R^4 se selecciona entre halógeno, -OR^{12} y alquilo C_{1-6}opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20d}. En algunas modalidades, R^4 es -OH.

[0206] En modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$ y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e}. En modalidades, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20e}. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es -OH. . En algunas modalidades, R^5 es halógeno. En algunas modalidades, R^5 es -F.

[0207] En modalidades adicionales, R^3 se selecciona entre halógeno y alquilo C_{1-6}opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20c}. En modalidades, R^3 es halógeno. En

modalidades, R^3 es F. En algunas modalidades, R^3 es Cl.

[0208] En modalidades,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S; y

R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0209] En modalidades,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S; y

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12

miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S.

[0210] En modalidades,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S; y

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S.

[0211] En modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S.

[0212] En modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo

saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades, R^2 no es fenilo. En modalidades, R^2 no es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 no es fenilo sustituido con metoxi. En modalidades, R^2 no es fenilo sustituido con 3-metoxi.

[0213] En modalidades,

R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0214] En modalidades, R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

[0215] En modalidades, R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es

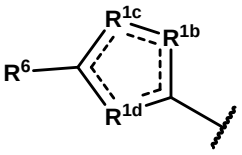
pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7.

[0216] En modalidades, R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$.

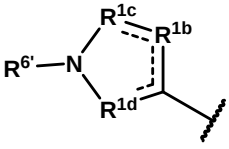
[0217] En modalidades, R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es fenilo sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

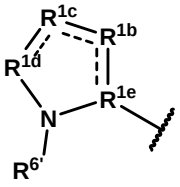
[0218] En modalidades, R^1 es



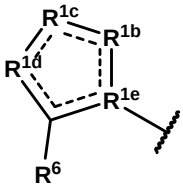
;



donde R^{1c} no es N o $N(R^{6c''})$ cuando R^{1b} es $C(R^{6b})$ y R^{1d} es $C(R^{6d})$;



donde R^1 no es un pirrolilo sustituido;



donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N; o pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$;

R^{1b} es O, S, N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, o $C(R^{6b})(R^{6b'})$;

R^{1c} es O, S, N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, o $C(R^{6c})(R^{6c'})$;

R^{1d} es O, S, N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, o $C(R^{6d})(R^{6d'})$;

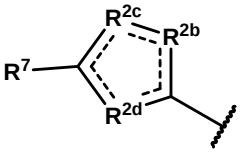
R^{1e} es N o $C(R^{6e})$;

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$ y R^{6e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10},

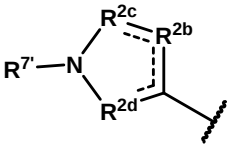
heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

$R^{6b"}$, $R^{6c"}$ y $R^{6d"}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

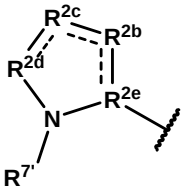
R^2 es



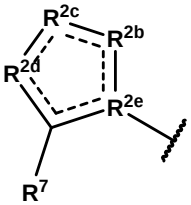
donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2c} y R^{2d} son N;



donde R^2 no es un pirazolilo o pirrolilo sustituido;



donde R^2 no es un pirrolilo o imidazolilo sustituido;



donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2d} y R^{2e} son N, o R^{2b} y R^{2d} son N o NH; o

pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$;

R^{2b} es O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, o $C(R^{7b})(R^{7b'})$;

R^{2c} es O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, o $C(R^{7c})(R^{7c'})$;

R^{2d} es O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, o $C(R^{7d})(R^{7d'})$;

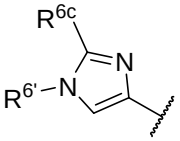
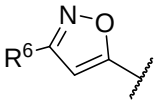
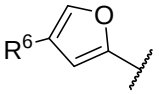
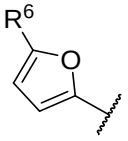
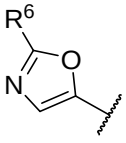
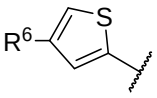
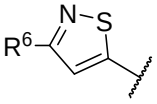
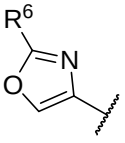
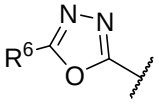
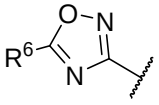
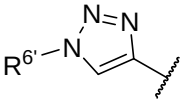
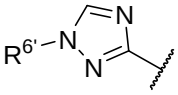
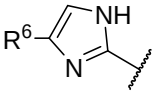
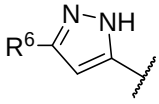
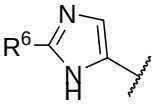
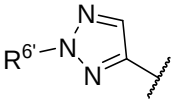
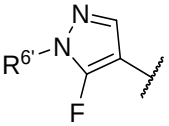
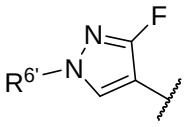
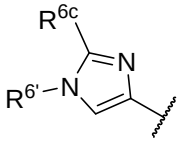
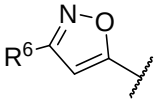
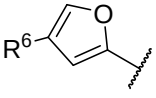
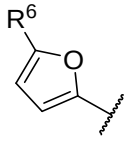
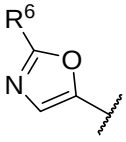
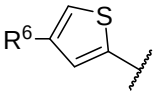
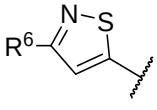
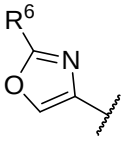
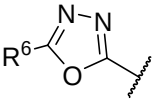
R^{2e} es N o $C(R^{7e})$;

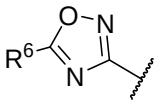
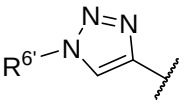
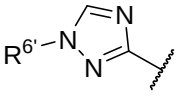
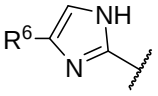
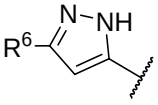
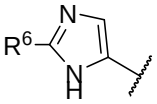
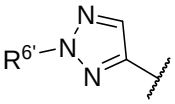
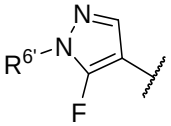
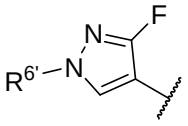
R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$ y R^{7e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

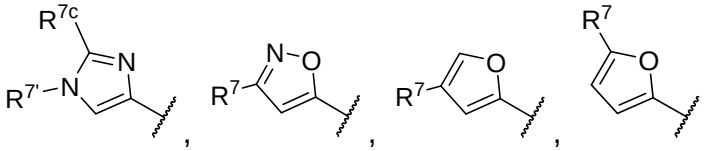
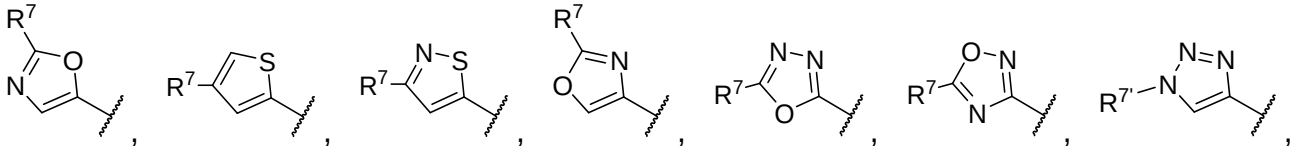
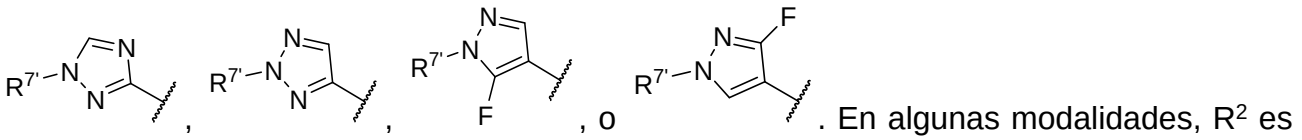
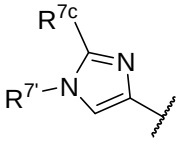
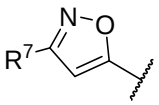
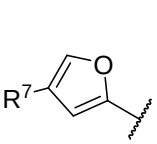
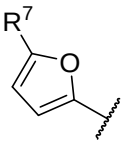
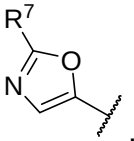
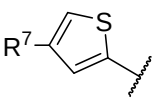
$R^{7b''}$, $R^{7c''}$ y $R^{7d''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

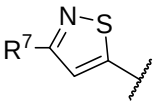
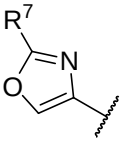
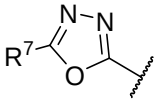
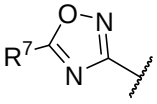
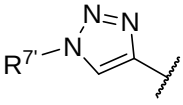
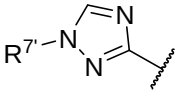
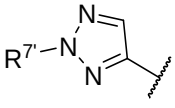
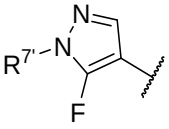
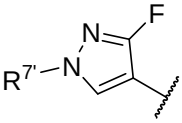
cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

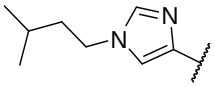
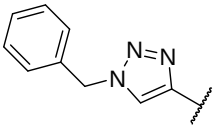
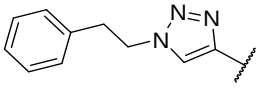
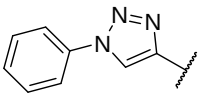
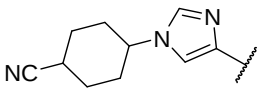
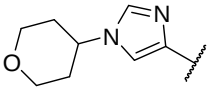
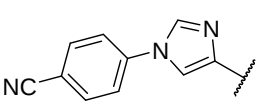
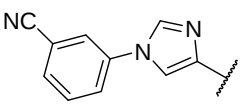
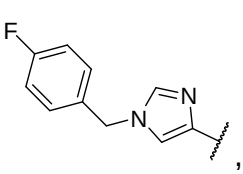
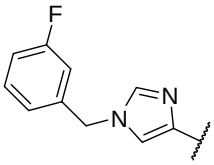
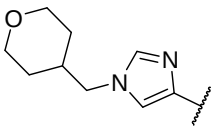
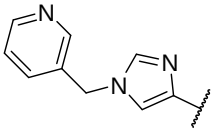
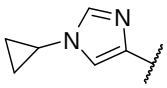
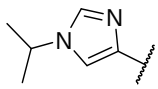
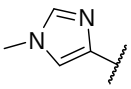
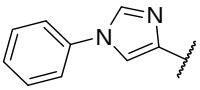
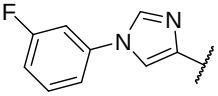
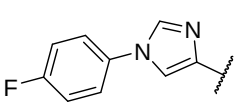
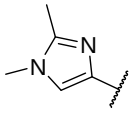
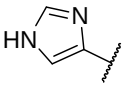
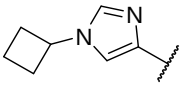
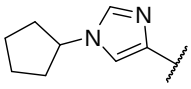
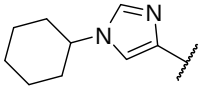
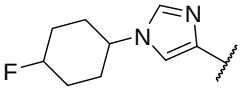
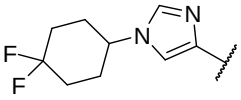
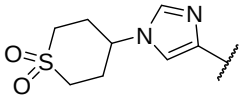
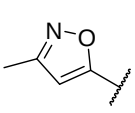
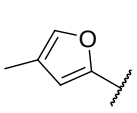
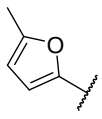
cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

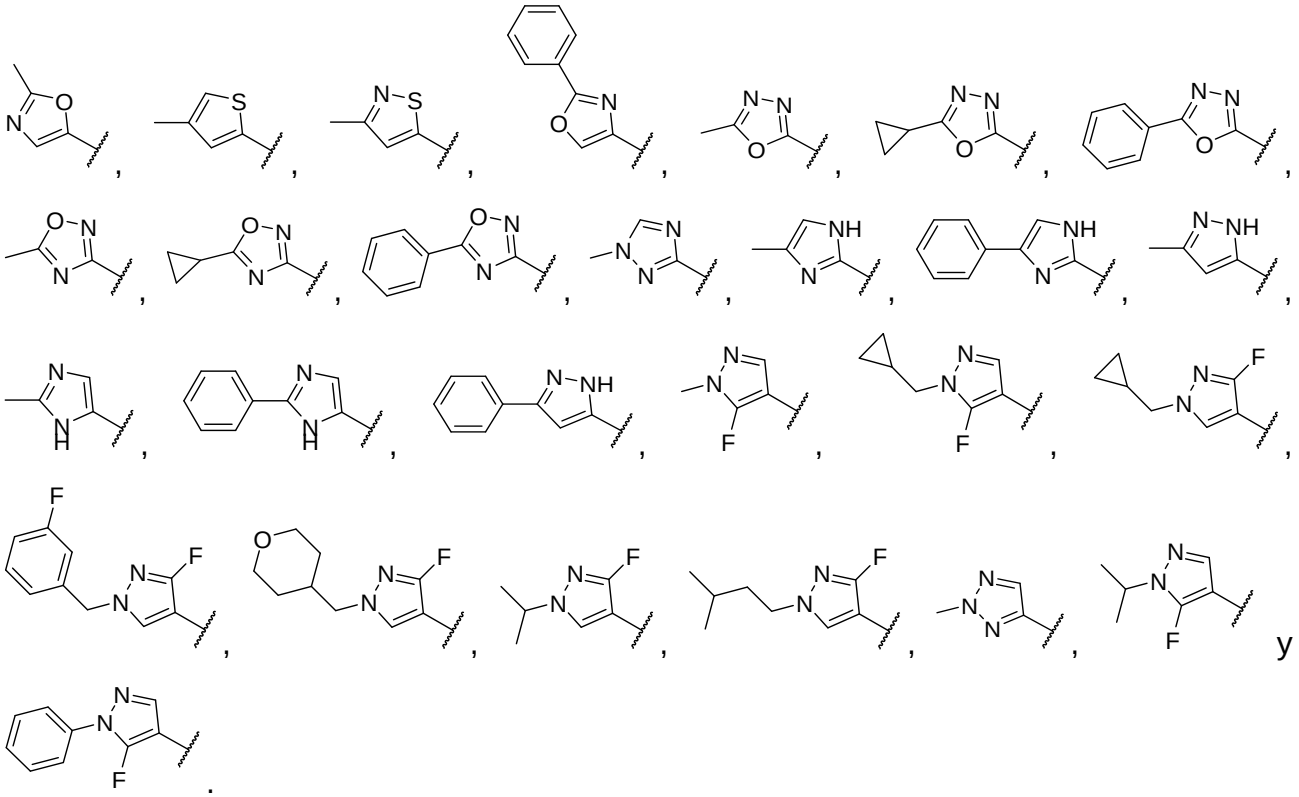
[0219] En algunas modalidades, R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . 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  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

[0220] En algunas modalidades, R^2 es  ,  ,  , o . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es

 . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas modalidades, R^2 es  .

[0221]En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



y

.

[0222] En algunas modalidades,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$;

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

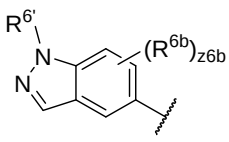
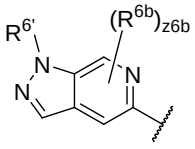
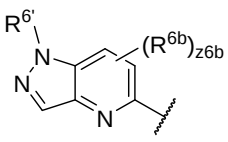
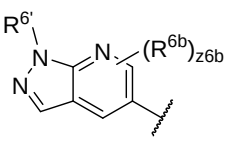
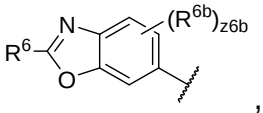
[0223] En algunas modalidades,

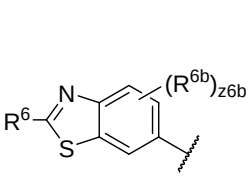
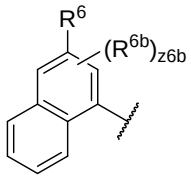
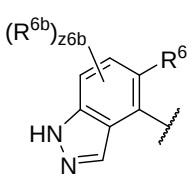
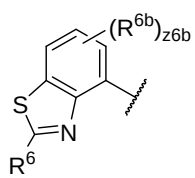
R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo,

pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo , 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo , 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0224] En algunas modalidades, R^1 es


,

,

,

,

,

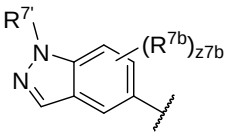
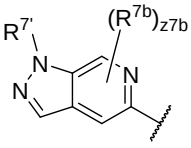
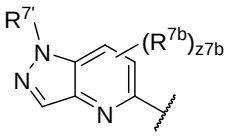
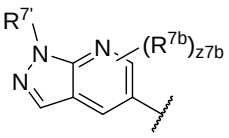
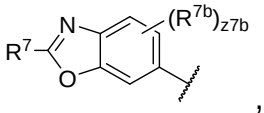





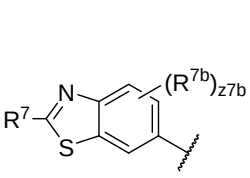
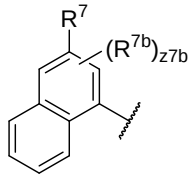
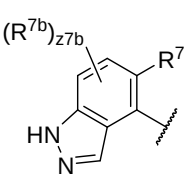
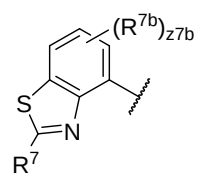
;

R^{6b} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

z6b es un número entero de 0 a 4;

R^2 es

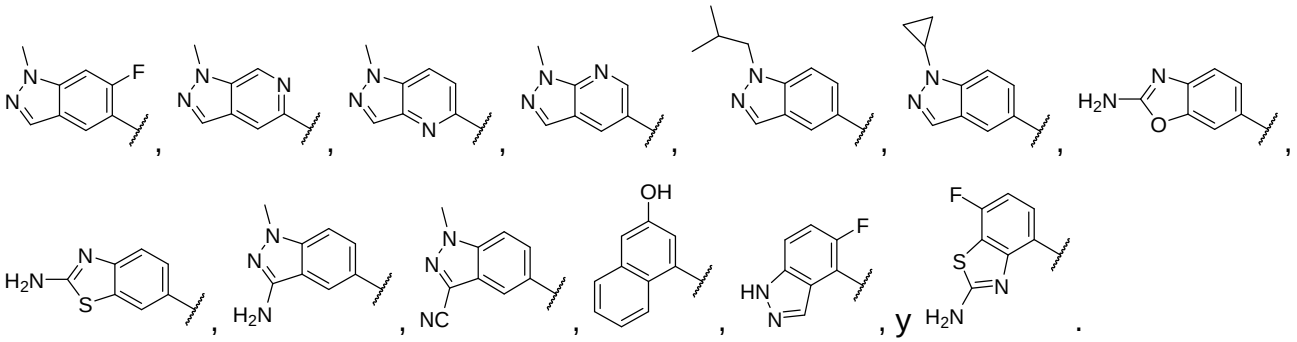





;

R^{7b} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

z7b es un número entero de 0 a 4.

[0225] En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan de:



[0226] En algunas modalidades,

R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0227] En algunas modalidades,

R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{6'}$; y

R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

[0228] En algunas modalidades,

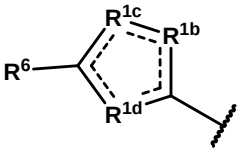
R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-10}, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 y heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde cicloalquilo C_{5-10}, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está sustituido con uno o más R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y del heteroarilo de 5 a 10 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S; y

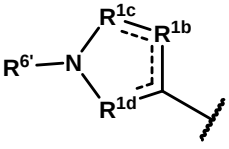
cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$ y $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

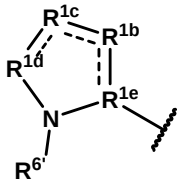
[0229] En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo,

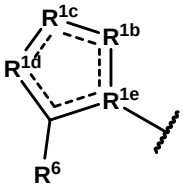
triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^6. En modalidades, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$ y $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0230] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de:



;


, donde R^{1c} no es N o $N(R^{6c''})$ cuando R^{1b} es $C(R^{6b})$ y R^{1d} es $C(R^{6d})$;


, donde R^1 no es un pirrolilo sustituido; y


, donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N;

R^{1b} es N, $N(R^{6b''})$, $C(R^{6b})$, o $C(R^{6b})(R^{6b'})$;

R^{1c} es N, $N(R^{6c''})$, $C(R^{6c})$, o $C(R^{6c})(R^{6c'})$;

R^{1d} es N, $N(R^{6d''})$, $C(R^{6d})$, o $C(R^{6d})(R^{6d'})$;

R^{1e} es N, C, o $C(R^{6e})$;

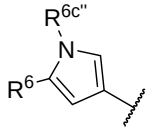
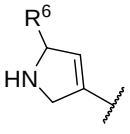
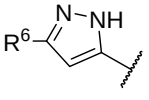
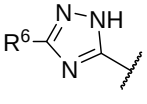
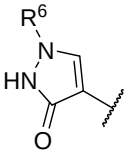
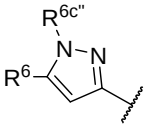
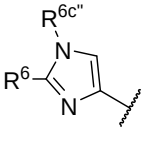
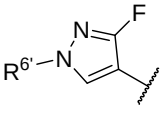
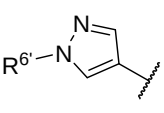
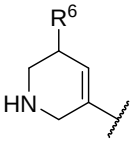
R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$ y R^{6e} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente

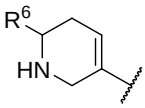
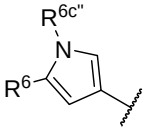
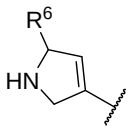
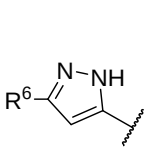
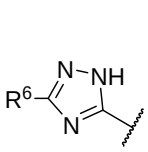
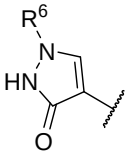
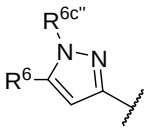
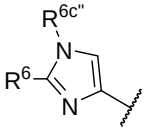
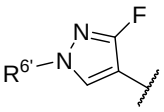
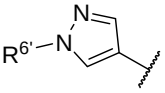
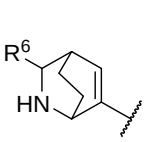
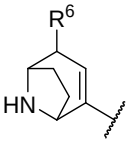
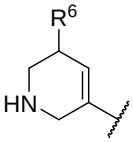
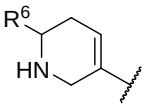
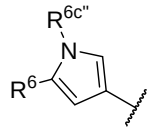
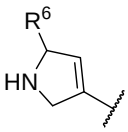
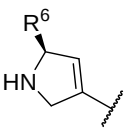
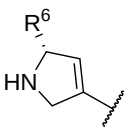
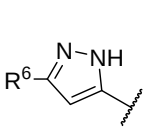
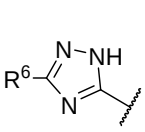
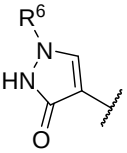
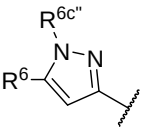
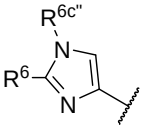
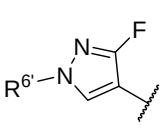
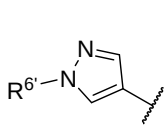
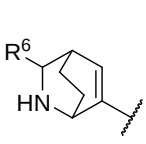
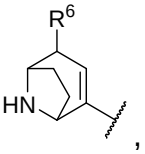
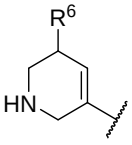
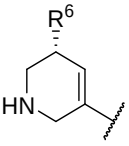
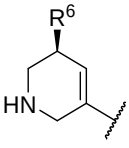
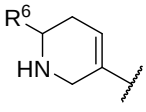
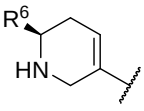
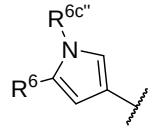
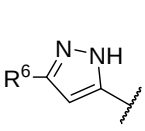
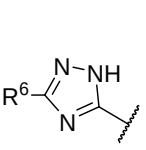
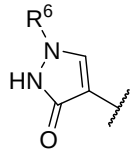
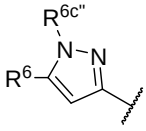
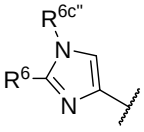
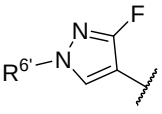
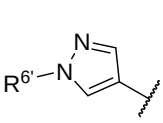
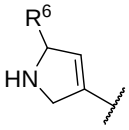
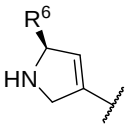
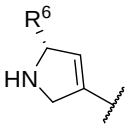
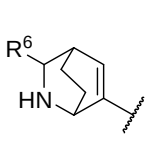
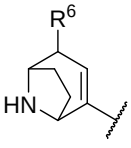
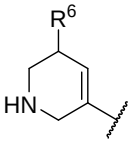
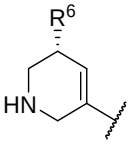
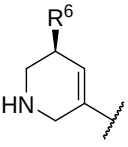
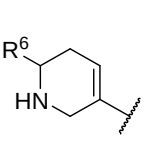
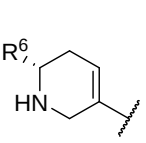
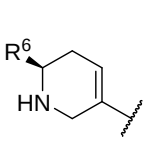
sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

$R^{6b"}$, $R^{6c"}$ y $R^{6d"}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

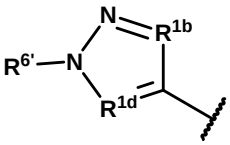
cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}; y

cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0231] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y 

 . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0232]En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con un $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con un $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^1 es



;

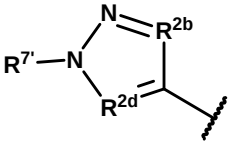
R^{1b} es O, S, N, N($R^{6b''}$), C(R^{6b}), o C(R^{6b})($R^{6b'}$);

R^{1d} es O, S, N, N($R^{6d''}$), C(R^{6d}), o C(R^{6d})($R^{6d'}$);

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d} y $R^{6d'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

$R^{6b''}$ y $R^{6d''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 es



;

R^{2b} es O, S, N, N($R^{7b''}$), C(R^{7b}), o C(R^{7b})($R^{7b'}$);

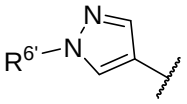
R^{2d} es O, S, N, N($R^{7d''}$), C(R^{7d}), o C(R^{7d})($R^{7d'}$);

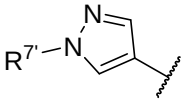
R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7d} y $R^{7d'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, -

$OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

$R^{7b"}$ y $R^{7d"}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0233] En algunas modalidades, R^1 es  .

[0234] En algunas modalidades, R^2 es  .

[0235] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12

miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^6 y $R^{6'}$.

[0236] En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0237] En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$ y $-C(O)OR^{12}$.

[0238] En algunas modalidades, R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo $_{2-6}$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a}. En algunas modalidades, R^{1a} se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo $_{2-6}$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a}. En algunas modalidades, R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo $_{2-6}$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a}. En algunas modalidades, R^{1a} se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}.

[0239] En algunas modalidades, R^6 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

[0240] En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$.

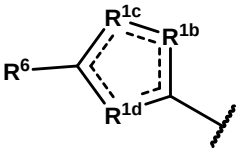
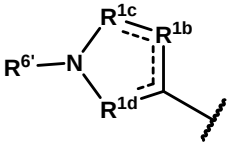
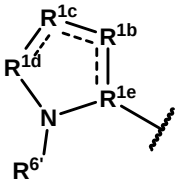
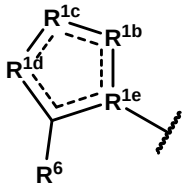
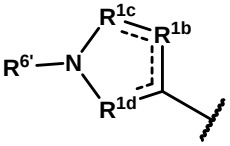
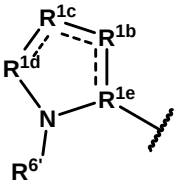
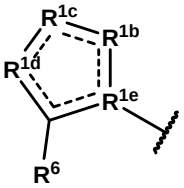
[0241] En algunas modalidades, cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, cada $R^{6'}$ es independientemente alquilo C_{1-6}opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}.

[0242] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan

independientemente de C , N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0243] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo de heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, el heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y el heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12

miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0244] En modalidades, R^1 es  . En modalidades, R^1 es  donde R^{1c} no es N o N($R^{6c''}$) cuando R^{1b} es C(R^{6b}) y R^{1d} es C(R^{6d}). En modalidades, R^1 es  donde R^1 no es un pirrolilo sustituido. En modalidades, R^1 es  donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N. En modalidades, R^1 es pirazolilo fluorosustituido opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es  . En modalidades, R^1 es  . En modalidades, R^1 es  .

[0245]. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12}

bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0246] En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En algunas modalidades R^1 es pirazolilo sustituido con un $R^{6'}$.

[0247] En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre

cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$ y $-C(O)OR^{12}$.

[0248] En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}. En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}. En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}. En algunas modalidades, R^{2a} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}.

[0249] En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo

C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}.

[0250] En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$.

[0251] En algunas modalidades, cada $R^{7'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada $R^{7'}$ se selecciona

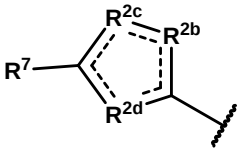
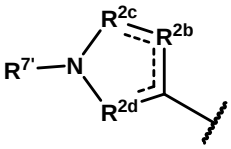
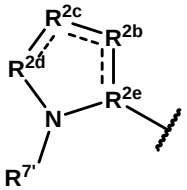
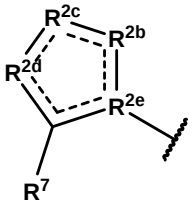
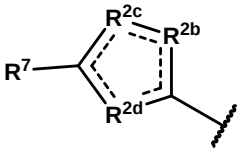
independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada $R^{7'}$ se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, cada $R^{7'}$ es independientemente alquilo C_{1-6}opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}.

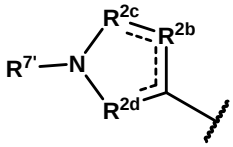
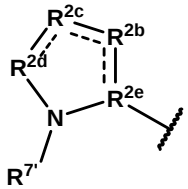
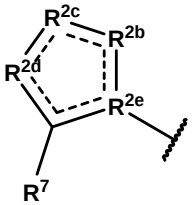
[0252] En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo de heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, el

heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y el heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0253] En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo de heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, el heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y el heteroarilo de 5 a 12

miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

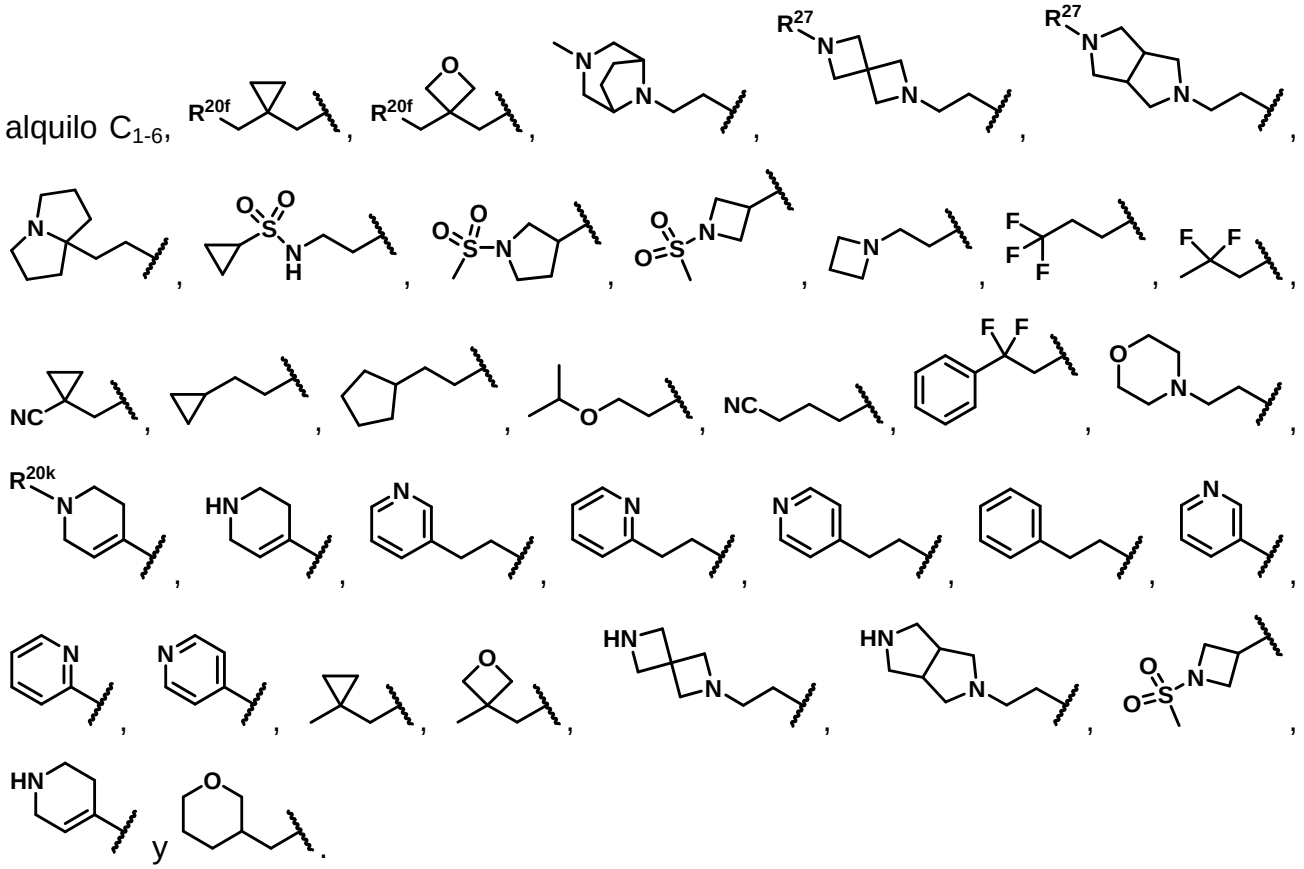
[0254] En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2c} y R^{2d} son N. En modalidades, R^2 es  en donde R^2 no es un pirazolilo o pirrolilo sustituido. En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un pirrolilo o imidazolilo sustituido. En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2d} y R^{2e} son N, o R^{2b} y R^{2d} son N o NH. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es  . En

modalidades, R^2 es  . En modalidades, R^2 es  . En modalidades, R^2 es  .

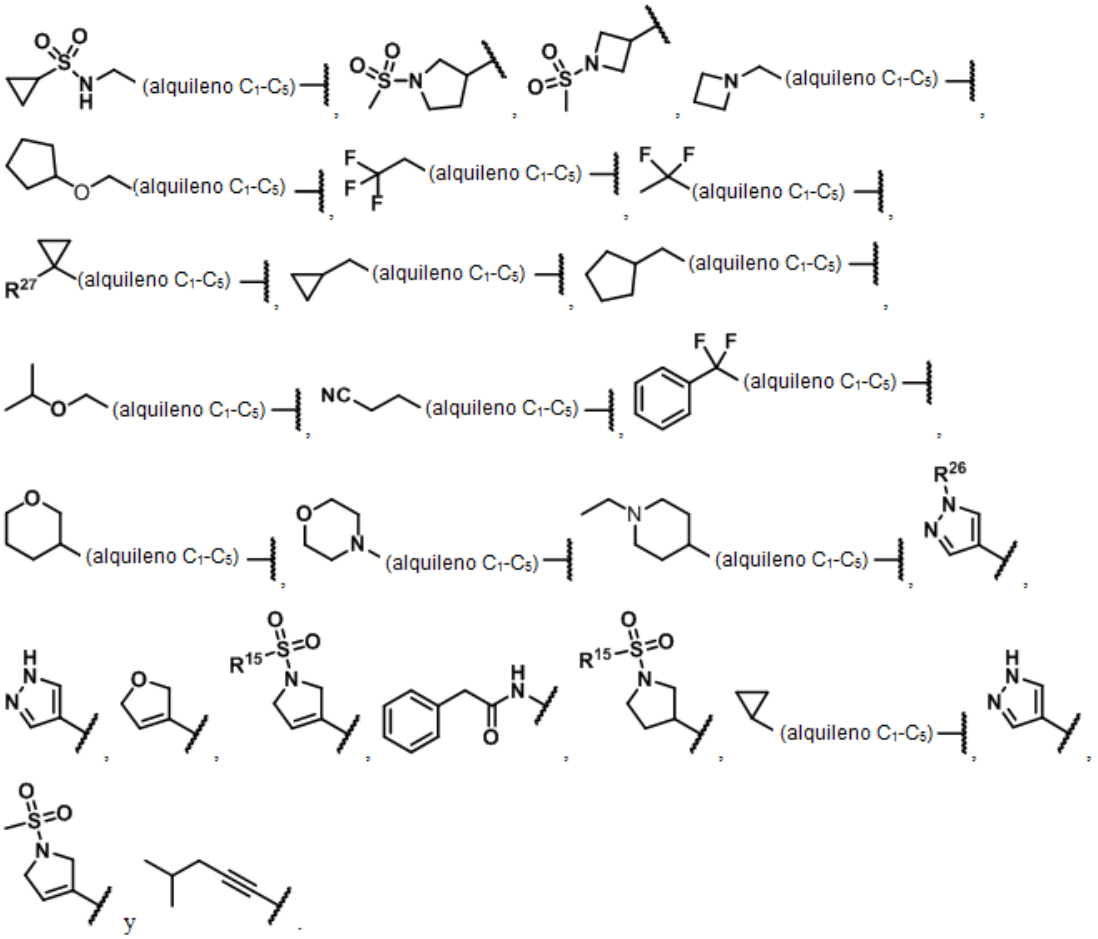
[0255] En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0256] En algunas modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En algunas modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En algunas modalidades R^2 es pirazolilo sustituido con un $R^{7'}$.

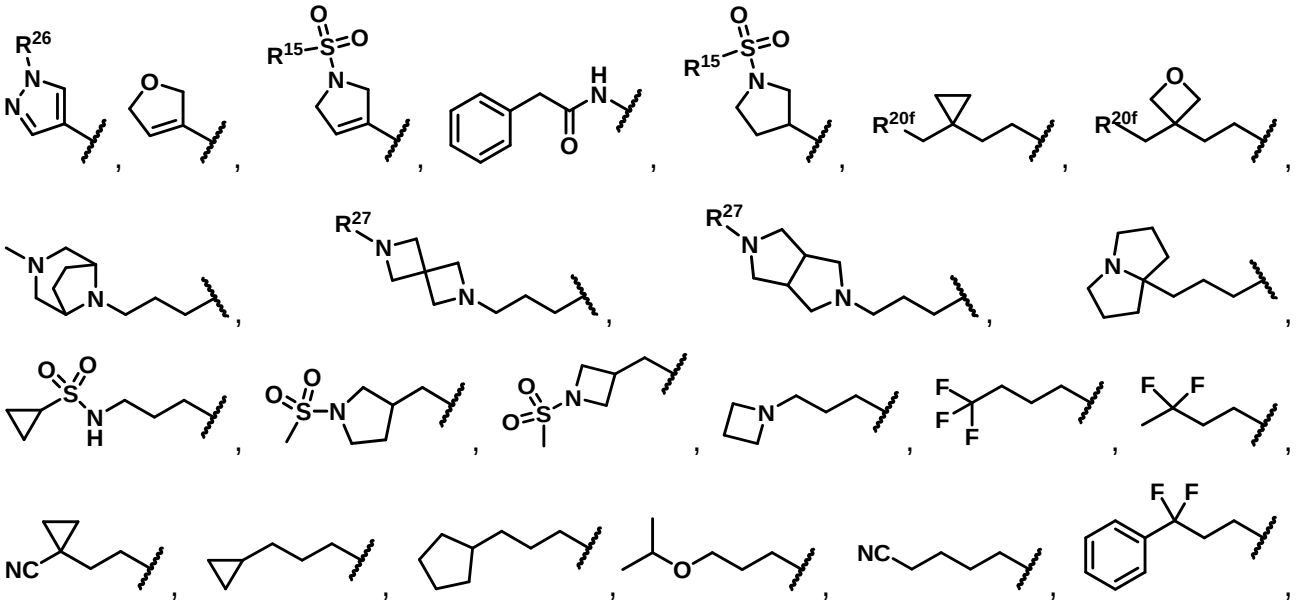
[0257] En algunas modalidades, R^6, $R^{6'}$, R^7, y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de

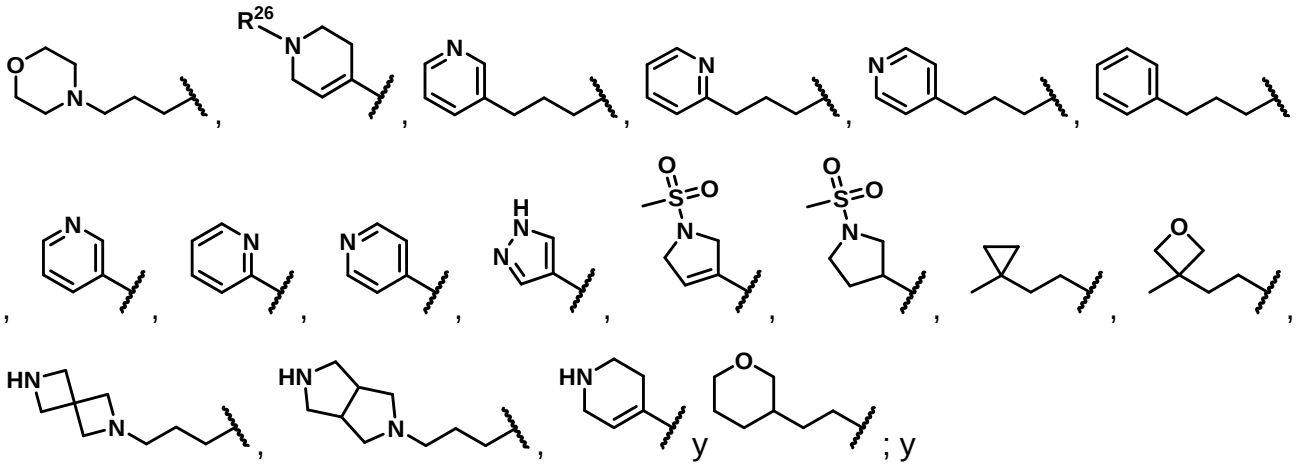
alquilo C_{1-6}, 

[0258] En algunas modalidades, R^6, $R^{6'}$, R^7, y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de



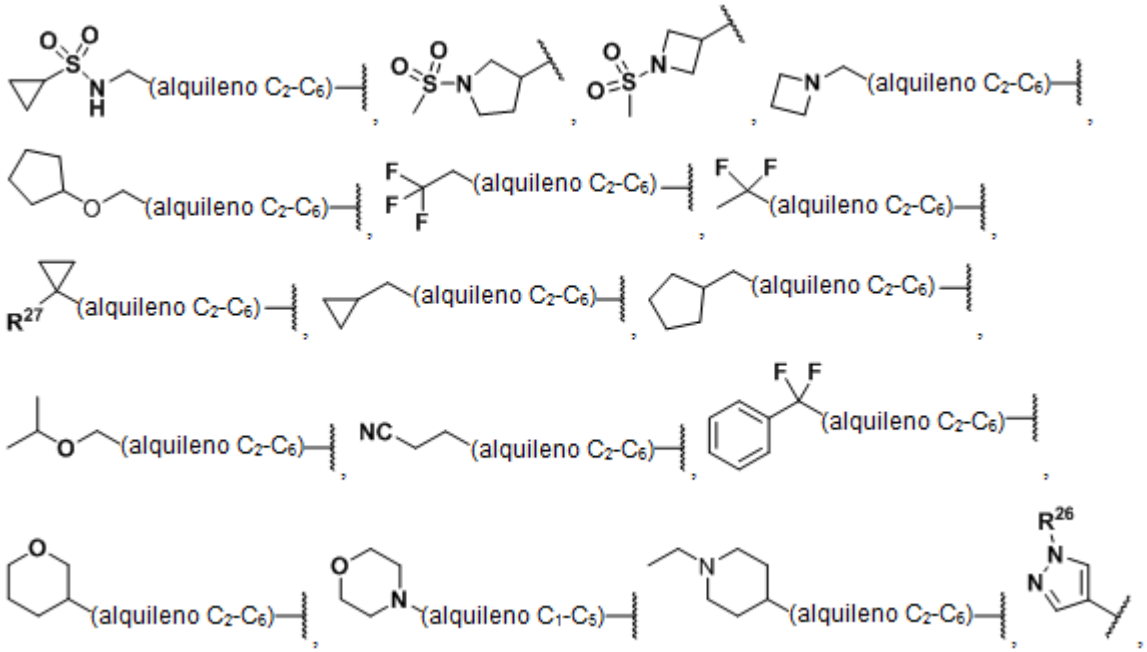
[0259] En algunas modalidades, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de

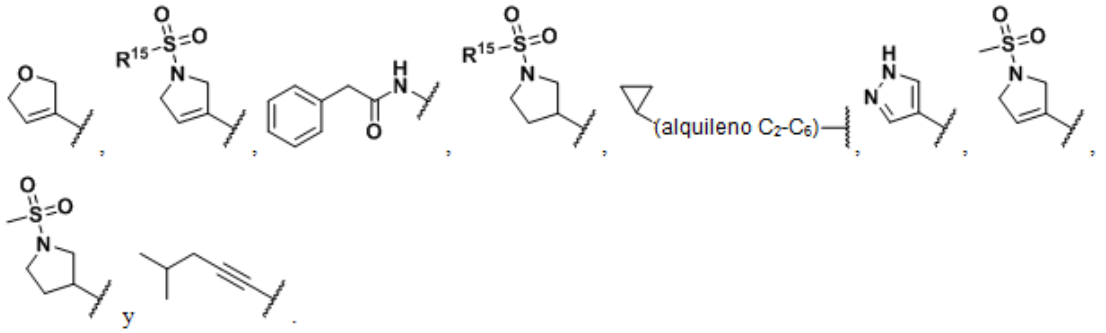




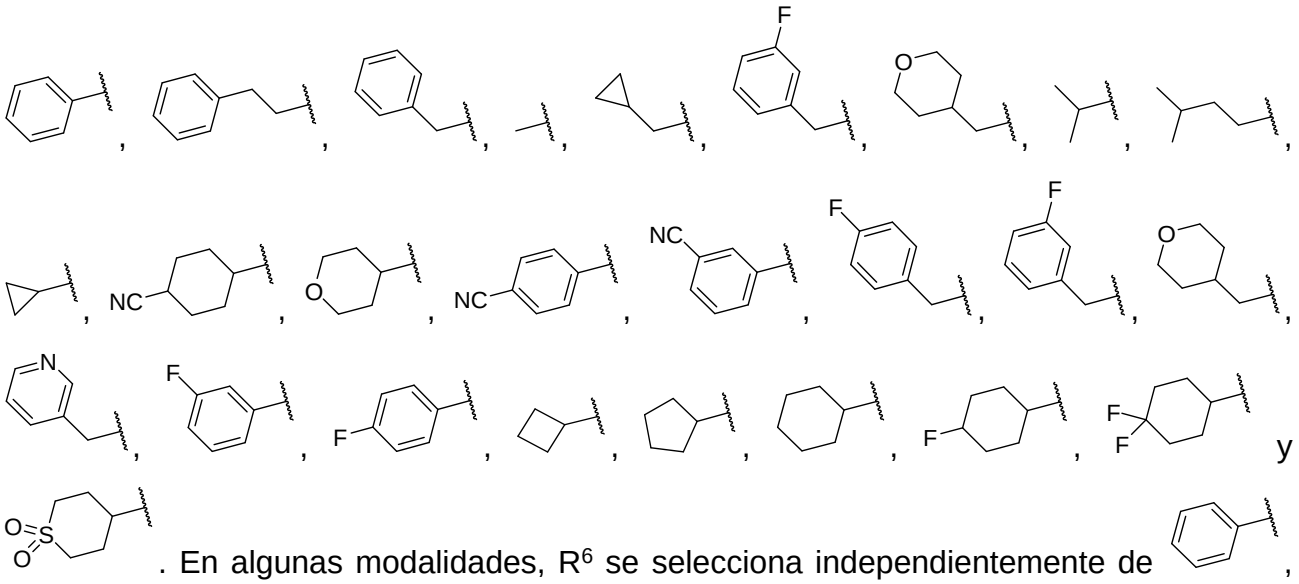
R^{26} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$.

[0260] En algunas modalidades, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de

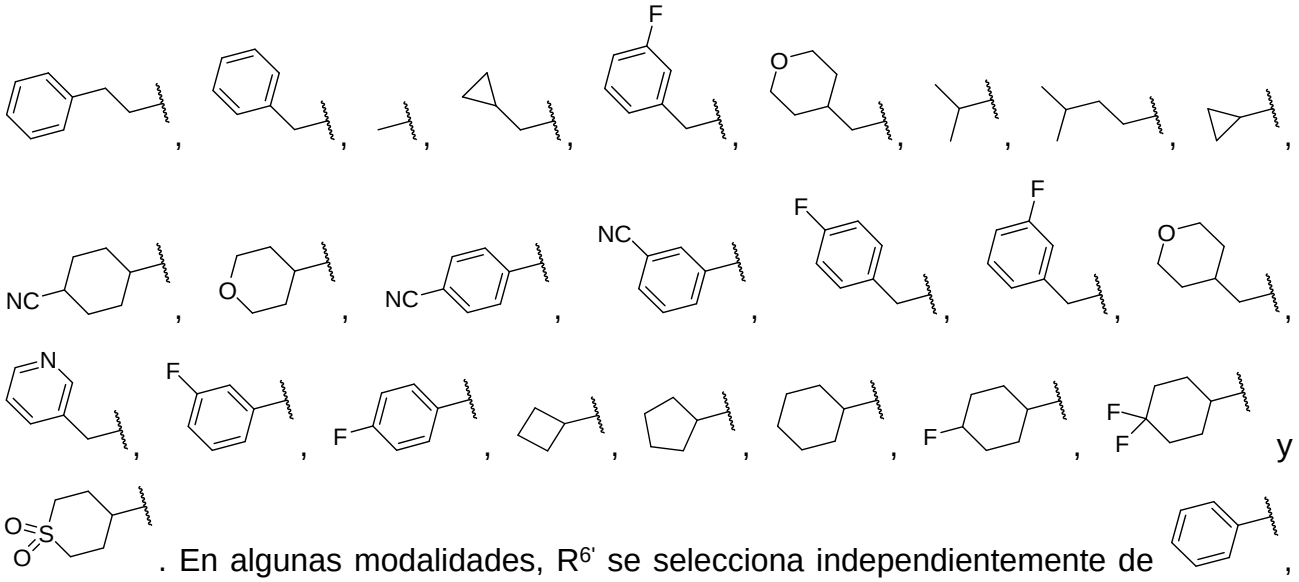




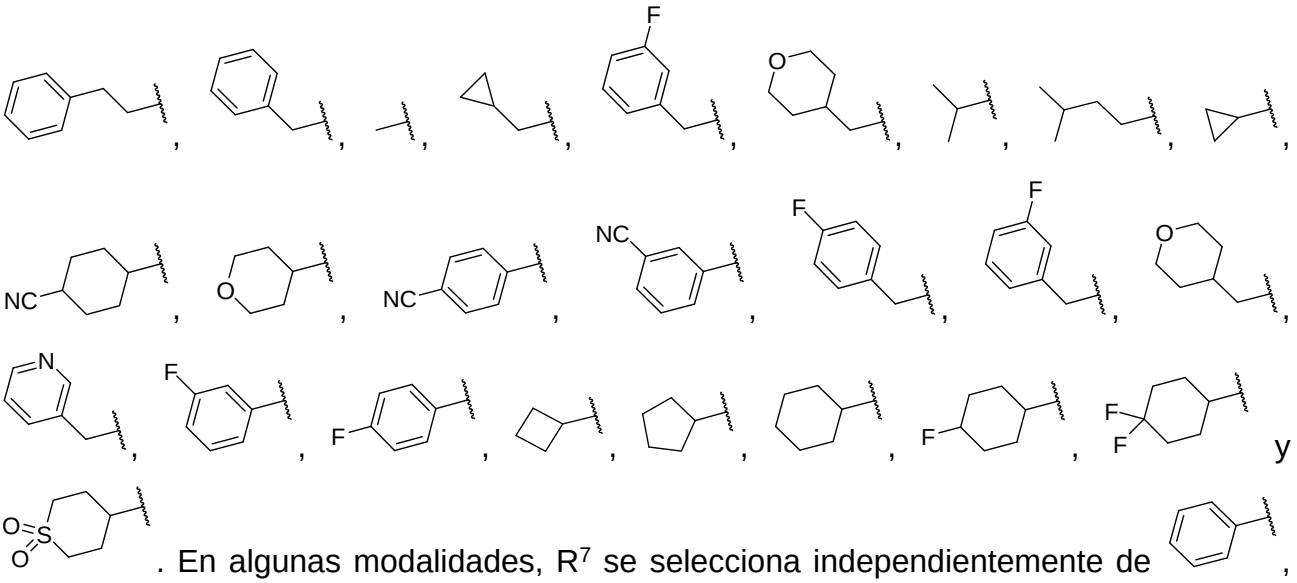
[0261]En algunas modalidades, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de



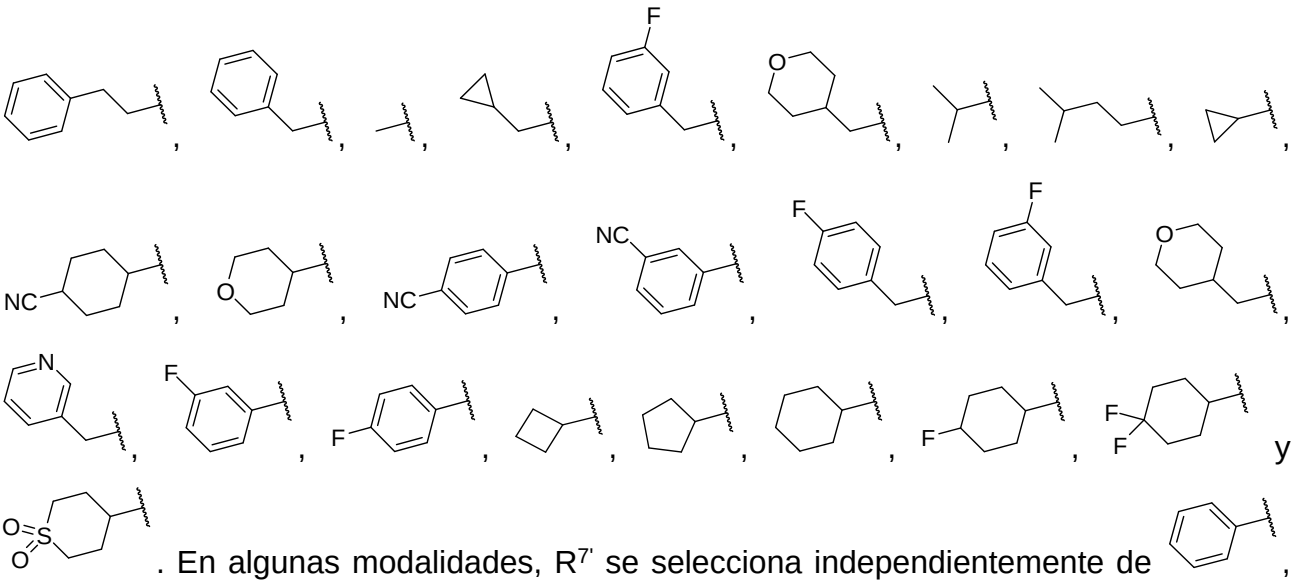
. En algunas modalidades, R^6 se selecciona independientemente de



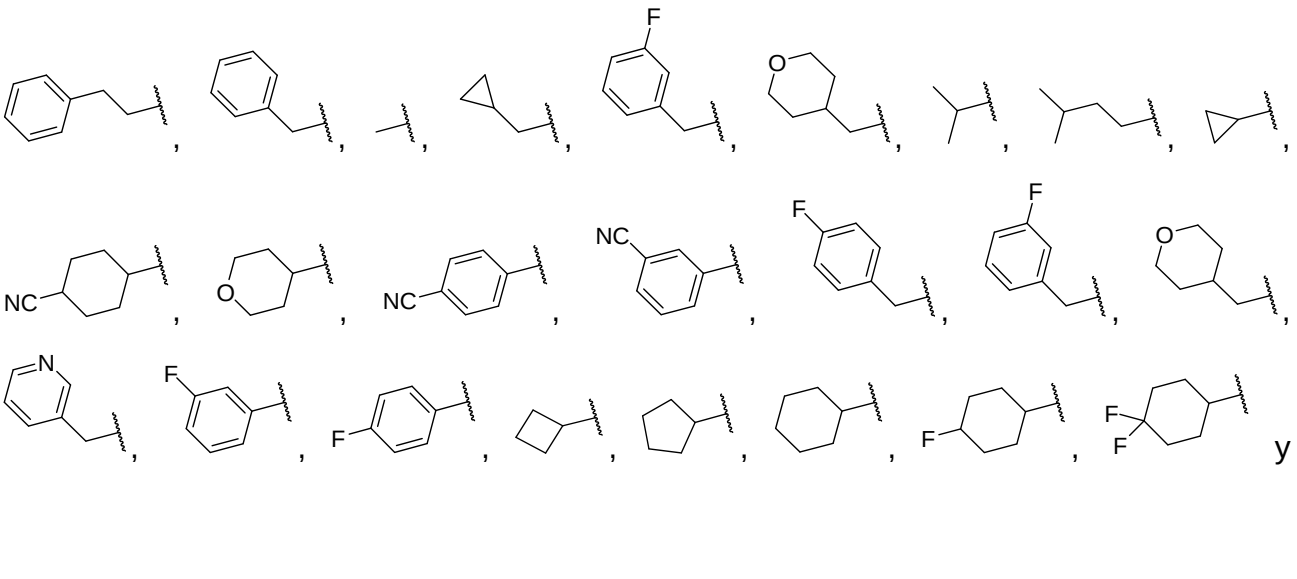
. En algunas modalidades, $R^{6'}$ se selecciona independientemente de



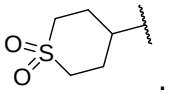
y . En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente de



y . En algunas modalidades, $R^{7'}$ se selecciona independientemente de



y



[0262] En algunas modalidades, R^6 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y cada R^{27} se selecciona independientemente de halógeno. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con un R^{27}; y R^{27} se selecciona independientemente de halógeno.

[0263] En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y cada R^{27} se selecciona independientemente de halógeno. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con un R^{27}; y R^{27} se selecciona independientemente de halógeno.

[0264] En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona

independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y cada R^{27} se selecciona independientemente de halógeno. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con un R^{27}; y R^{27} se selecciona independientemente de halógeno.

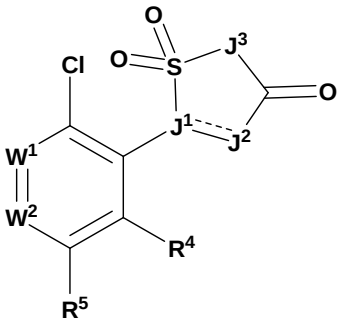
[0265] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y cada R^{27} se selecciona independientemente de halógeno. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2-R^{26}$, donde R^{26} se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con un R^{27}; y R^{27} se selecciona independientemente de halógeno.

[0266] En algunas modalidades, al menos uno de X, Y, Z, W^1 y W^2 es N.

[0267] En algunas modalidades, cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10},

heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$ y $-OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$.

[0268] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

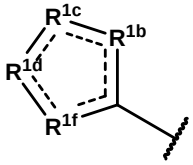


Fórmula (IV);

donde:

W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$, o W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, heteroarilo de 6 a 12 miembros y un heteroarilo de cinco miembros que tiene la fórmula



; donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 6 a 12 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos de anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1b} es O, S, N, N($R^{6b''}$), C(R^{6b}), o C(R^{6b})($R^{6b'}$);

R^{1c} es O, S, N, N($R^{6c''}$), C(R^{6c}), o C(R^{6c})($R^{6c'}$);

R^{1d} es O, S, N, N($R^{6d''}$), C(R^{6d}), o C(R^{6d})($R^{6d'}$);

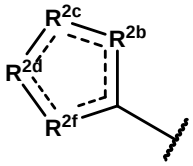
R^{1f} es O, S, N, N($R^{6f''}$), C(R^{6f}), o C(R^{6f})($R^{6f'}$);

R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6f} y $R^{6f'}$se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -N(R^{12})(R^{13}), -C(O)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)OR^{12}, -N(R^{14})$S(O)_2R^{15}$, -C(O)R^{15}, -S(O)R^{15}, -OC(O)R^{15}, -C(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)R^{15}, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2$N(R^{12})(R^{13})-, S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}, -$CH_2S(O)_2R^{15}$ y -$CH_2S(O)_2$N(R^{12})(R^{13}), donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

$R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$ y $R^{6f''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -C(O)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)R^{15}, -OC(O)R^{15}, -C(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2$N(R^{12})(R^{13}), donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -OR^{12}, -SR^{12}, -N(R^{12})(R^{13}), -C(O)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)OR^{12}, -N(R^{14})$S(O)_2R^{15}$, -C(O)R^{15}, -S(O)R^{15}, -OC(O)R^{15}, -C(O)N(R^{12})(R^{13}), -C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{14})C(O)R^{15}, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2$N(R^{12})(R^{13})-, S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13}), -CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}, -$CH_2S(O)_2R^{15}$ y -$CH_2S(O)_2$N(R^{12})(R^{13}), donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}, heteroarilo de 6 a 12 miembros y un heteroarilo de cinco miembros que tiene la fórmula



, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 6 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos de anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2b} es O, S, N, $N(R^{7b''})$, $C(R^{7b})$, o $C(R^{7b})(R^{7b'})$;

R^{2c} es O, S, N, $N(R^{7c''})$, $C(R^{7c})$, o $C(R^{7c})(R^{7c'})$;

R^{2d} es O, S, N, $N(R^{7d''})$, $C(R^{7d})$, o $C(R^{7d})(R^{7d'})$;

R^{2f} es O, S, N, $N(R^{7f''})$, $C(R^{7f})$, o $C(R^{7f})(R^{7f'})$;

R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7f} y $R^{7f'}$se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

$R^{7b''}$, $R^{7c''}$, $R^{7d''}$ y $R^{7f''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b}; y

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, -

$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, -

$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n} y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

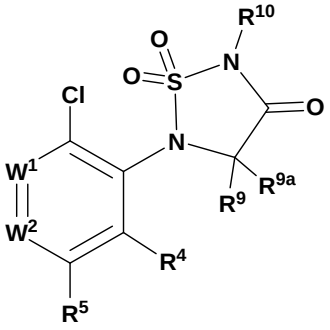
cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, S(=O)(=NH)$N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con

uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

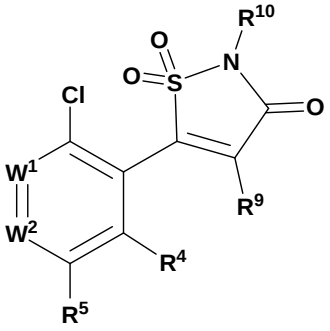
⎓ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0269] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IVa):



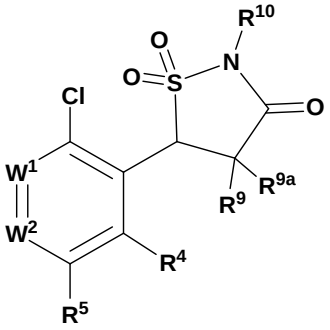
Fórmula (IVa).

[0270] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IVb):



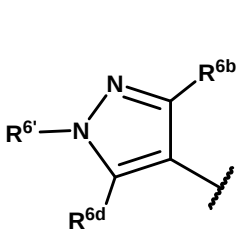
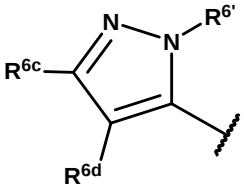
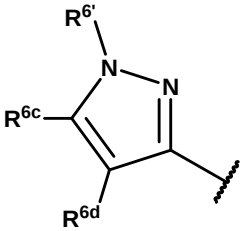
Fórmula (IVb).

[0271] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (IVc):



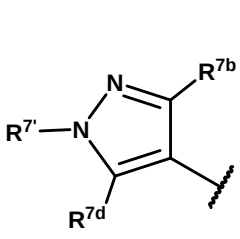
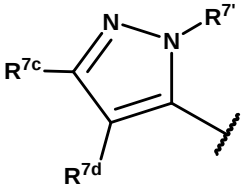
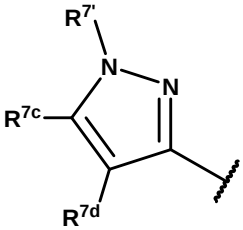
Fórmula (IVc).

[0272] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es


, 
, o 
; donde

R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 es


, 
, o 
;

R^{7b}, R^{7c} y R^{7d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

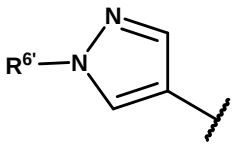
$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0273] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, $-OR^{12}$y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20d}. En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 es -OH.

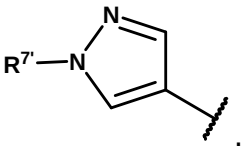
[0274] En algunas modalidades de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20e}. En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno.

[0275] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es



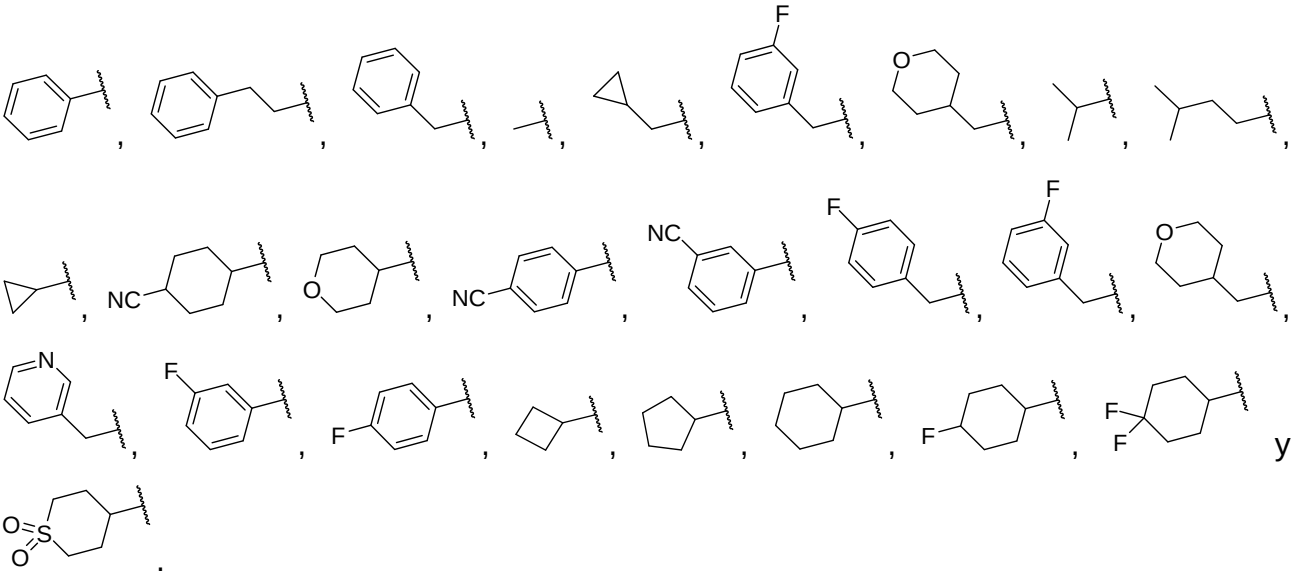
.

[0276] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es



.

[0277] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de



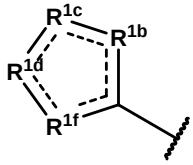
y

.

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}.

[0278] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$.

[0279] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV),

R^1 es heteroarilo de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de cinco miembros que tiene la fórmula 

.

[0280] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es $N(R^{6b''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es $C(R^{6b})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1b} es $C(R^{6b})(R^{6b'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es $N(R^{6c''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es $C(R^{6c})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1c} es $C(R^{6c})(R^{6c'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es $N(R^{6d''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es $C(R^{6d})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1d} es $C(R^{6d})(R^{6d'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es $N(R^{6f''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es $C(R^{6f})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1f} es $C(R^{6f})(R^{6f'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6f} y $R^{6f'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}-OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a}. En modalidades

de un compuesto de la Fórmula (IV), $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$ y $R^{6f''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquilnilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9} $-OR^{12}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a}.

[0281] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

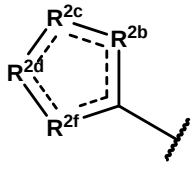
[0282] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0283] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0284] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^1 es heteroarilo de 6 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0285] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{1a} es hidrógeno.

[0286] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es un heteroarilo de cinco miembros que tiene la fórmula 

.

[0287] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es $N(R^{7b''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es $C(R^{7b})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2b} es $C(R^{7b})(R^{7b'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es $N(R^{7c''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es $C(R^{7c})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2c} es $C(R^{7c})(R^{7c'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es $N(R^{7d''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es $C(R^{7d})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2d} es $C(R^{7d})(R^{7d'})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es O. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es N. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es $N(R^{7f''})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es $C(R^{7f})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^{2f} es $C(R^{7f})(R^{7f'})$.

[0288] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0289] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}

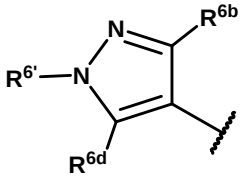
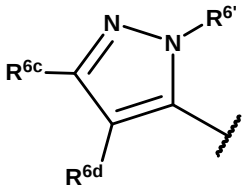
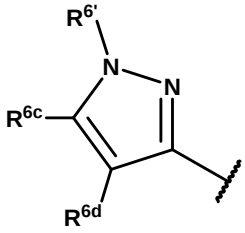
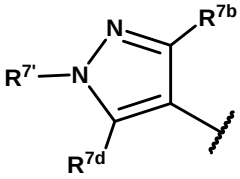
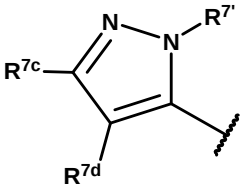
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

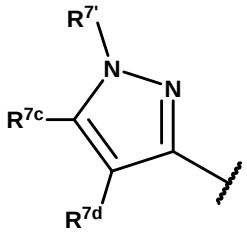
[0290] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0291] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^2 es heteroarilo de 6 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

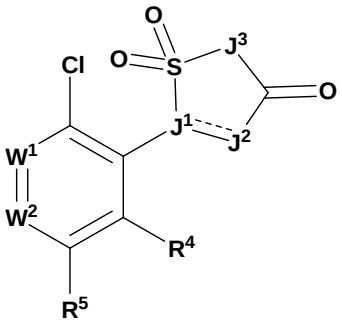
[0292] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (IV), R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$,

$-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d}.

[0293] En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, R^1 es  . En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, R^1 es  . En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, R^1 es  . En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, R^2 es  . En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la presente, R^2 es  . En algunas modalidades, de un compuesto de la fórmula IV, IVa, IVb o IVc descrito en la

presente, R^2 es  .

[0294] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (V);

donde:

W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$, o W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-,

$S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un

heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n} y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

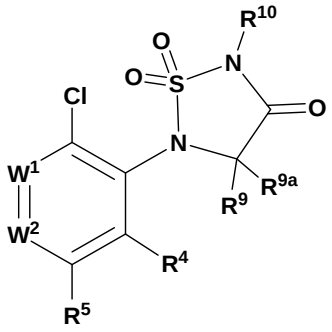
cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

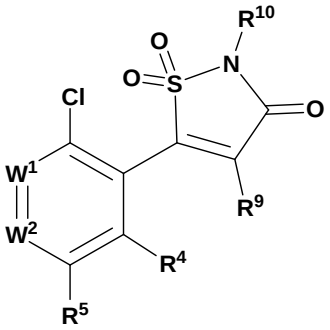
------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0295] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Va):



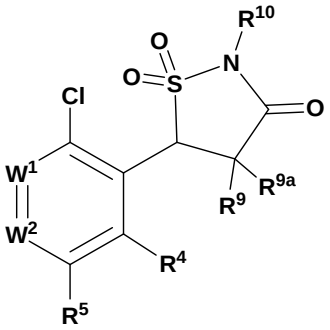
Fórmula (Va).

[0296] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Vb):



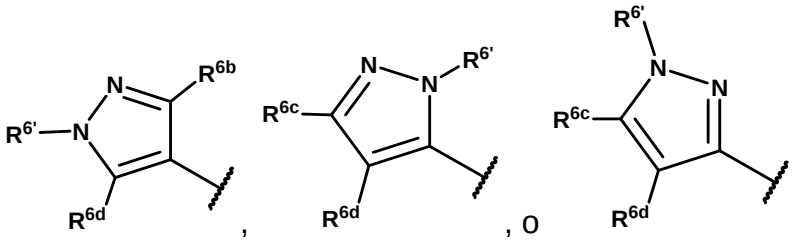
Fórmula (Vb).

[0297] En modalidades, un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, tiene la estructura de la Fórmula (Vc):



Fórmula (Vc).

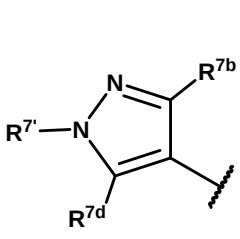
[0298] En modalidades, R^1 es

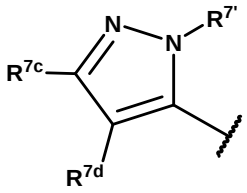


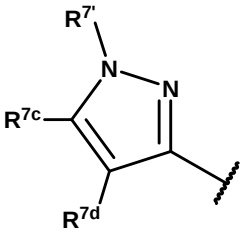
; donde

R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 es



,


, o


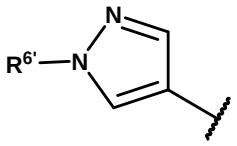
;

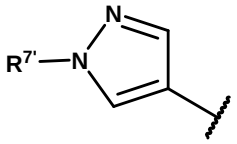
R^{7b}, R^{7c} y R^{7d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

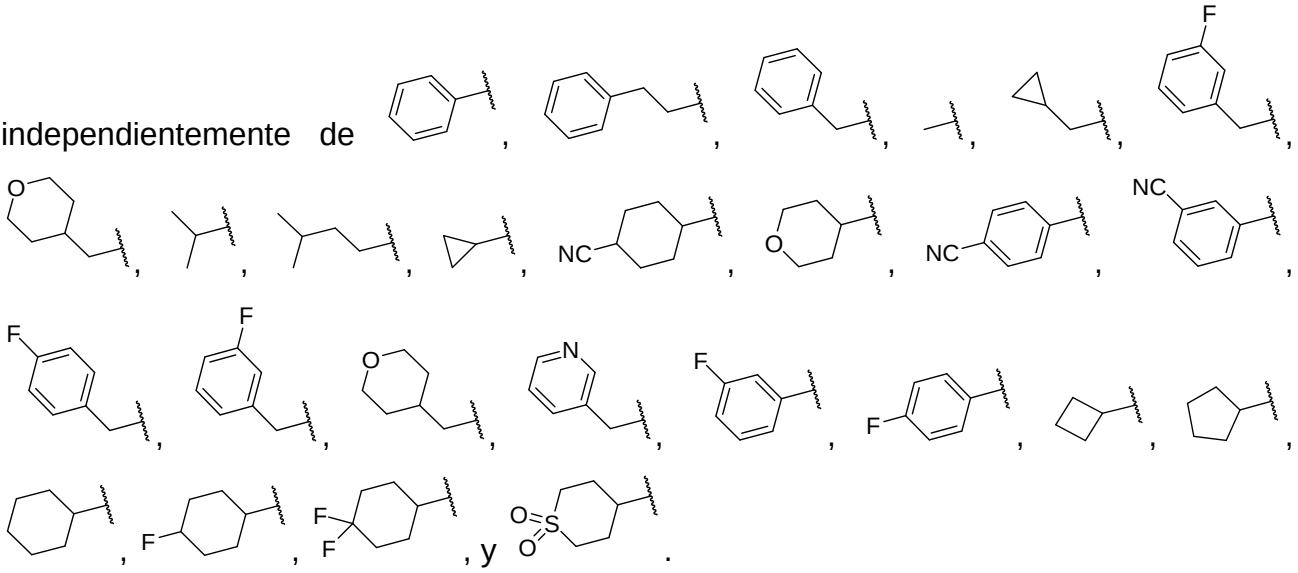
$R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0299] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, $-OR^{12}$y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20d}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^4 es -OH.

[0300] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20e}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es -OH.

[0301] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es  .

[0302] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es  .

[0303] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^6, $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de  .

[0304] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$.

[0305] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0306] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0307] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0308] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se

seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0309] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0310] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^{1a} es hidrógeno.

[0311] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0312] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se

seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

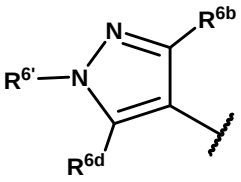
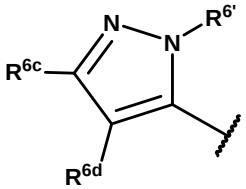
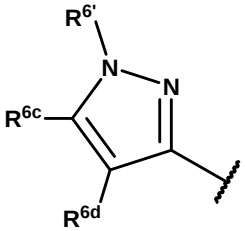
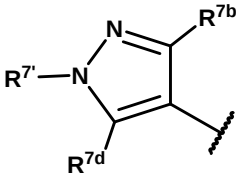
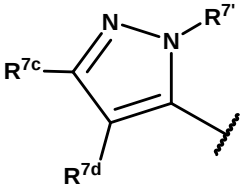
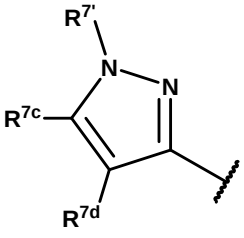
[0313] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0314] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

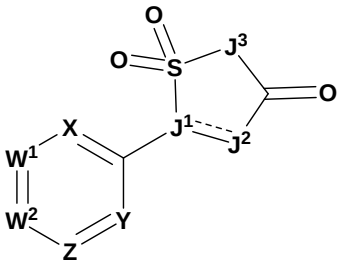
[0315] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se

seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0316] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^{2a} es hidrógeno. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^{2a} es- OH.

[0317] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es  . En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es  . En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^1 es  . En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es  . En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es  . En modalidades de un compuesto de la Fórmula (V), R^2 es  .

[0318] Un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (VI);

donde:

o bien: W^1 es $C(R^1)$, y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o C(R^3);

Y es N o C(R^4);

Z es N o C(R^5);

R^3 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con

uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-6}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o

tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n} y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0319] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo,

benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo , 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0320] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), W^1 es N y W^2 es $C(R^2)$.

[0321] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

[0322] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

[0323] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$.

[0324] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más R^6.

[0325] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicícliclo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^1 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0326] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es cicloalquilo C_{4-}

$_{12}$ bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0327] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0328] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$.

[0329] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo C_{1-12}bicíclico sustituido con uno o más R^7.

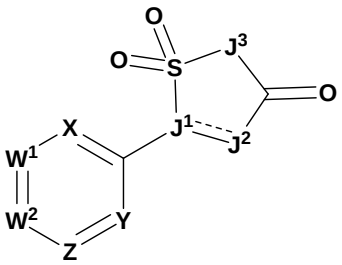
[0330] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es cicloalquilo C_{4-}

$_{12}$ bicíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicícliclo. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^2 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0331] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^{1a} es hidrógeno.

[0332] En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VI), R^{2a} es hidrógeno.

[0333] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (VII) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (VII);

donde:

o bien:

W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o

W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12}

y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

R^3 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo $-CH_2-C_{3-10}$, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo $-CH_2-C_{2-9}$, arilo C_{6-10}, arilo $-CH_2-C_{6-10}$, y heteroarilo C_{1-9} están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y -$P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}; o -alquileno C_{1-6}-$OC(O)$-R^{16c} donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

R^{16c} es halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-ariloC_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$, y $-OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquiloC_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres de R^{20o}**;**

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-}

$_9$, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{22}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y -$OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo

C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{12}, -SR^{12}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)OR^{12}$, -$OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, -$N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, -$C(O)R^{15}$, -$S(O)R^{15}$, -$OC(O)R^{15}$, -$C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$S(O)_2R^{15}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, S(=O)(=NH)$N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -$CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -$CH_2S(O)_2R^{15}$, y -$CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[0334] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S; y

R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0335] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0336] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$;

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$;

[0337] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y

R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo , 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0338] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0339] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0340] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

[0341] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

[0342] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con un $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo opcionalmente sustituido con un $R^{7'}$.

[0343] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII) descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es Cl; R^1 es pirazolilo sustituido con un $R^{6'}$; y R^2 es pirazolilo sustituido con un $R^{7'}$.

[0344] En modalidades, W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades, W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es N. En modalidades, W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$. En modalidades, W^1 es N y W^2 es $C(R^2)$.

[0345] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es $C(R^{2a})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), W^1 es $C(R^{1a})$ y W^2 es $C(R^2)$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), W^1 es $C(R^1)$ y W^2 es N. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), W^1 es N y W^2 es $C(R^2)$.

[0346] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0347] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12

miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0348] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0349] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0350] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es cicloalquilo C_{5-12}. En

modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0351] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^{1a} es hidrógeno.

[0352] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0353] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0354] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$ y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0355] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0356] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es cicloalquilo C_{5-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{6-12}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0357] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^3 se selecciona entre halógeno y alquilo C_{1-6}, donde alquilo C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20c}. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^3 es halógeno.

[0358] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^4 se selecciona de $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, S(=O)(=NH)$N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^4 es $-OR^{12}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^4 es -OH.

[0359] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^5 es hidrógeno. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^5 es -OH.

[0360] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es arilo C_{7-12}.

[0361] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, arilo C_{7-12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del

heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S.

[0362] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es un heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S.

[0363] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente entre C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C,

N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es un heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo parcialmente insaturado de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo saturado de 6 a 12 miembros se seleccionan independientemente de C, N, O y S.

[0364] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{7-12}opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{7-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es arilo C_{7-12}.

[0365] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo,

pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

[0366] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo, donde triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7.

[0367] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

[0368] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$.

[0369] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la

Fórmula (VII), R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

[0370] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridilo

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0371] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es fenilo sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

[0372] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7.

[0373] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico,

heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$.

[0374] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12}bicíclico, donde cicloalquilo C_{4-12} bicíclico, heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico, arilo C_{7-12} bicíclico y heteroarilo C_{1-12} bicíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7.

[0375] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo,

isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^1 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo,

purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$.

[0376] En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo,

benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades de un compuesto de la Fórmula (VII), R^2 se selecciona de indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo, donde indazolilo, 7-azaindazolilo, 6-azaindazolilo, 5-azaindazolilo, 4-azaindazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, naftilo, indenilo, indolinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo, purinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[c]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4 -d]pirazinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pteridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

[0377] En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, R^1 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0378] En algunas modalidades, R^{1a} es hidrógeno.

[0379] En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{5-12} sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{6-12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0380] En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno.

[0381] En algunas modalidades, R^3 es halógeno y R^4 es $-OR^{12}$. En algunas modalidades, R^3 es halógeno y R^4 es -OH. En algunas modalidades, R^3 es F y R^4 es -OH. En algunas modalidades, R^3 es Cl y R^4 es -OH.

[0382] En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es halógeno. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es -OH.

[0383] En algunas modalidades, R^6 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0384] En algunas modalidades, R^6 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -

$CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0385] En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0386] En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0387] En algunas modalidades, $R^{6'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0388] En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -CN. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquenilo C_{2-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquinilo C_{2-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es cicloalquilo C_{3-10}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es

heterocicloalquilo C_{2-9}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es arilo C_{6-10}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-OR^{12}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-C(O)OR^{12}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es-$C(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-OC(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2S(O)_2R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquenilo C_{2-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquinilo C_{2-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es cicloalquilo C_{3-10} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es heterocicloalquilo C_{2-9} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es arilo C_{6-10} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es heteroarilo C_{1-9} sustituido con uno, dos o tres R^{26}.

[0389] En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_6-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_5-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_4-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_3-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_2-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es- CH_2-R^{26}.

[0390] En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_6-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_5-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_4-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27}seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_3-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tresR^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_2-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27}seleccionados independientemente.

[0391]En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C $_{1-6}$-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_6-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_5-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C $_4$-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_3-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0392]En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_6-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_5-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$

es alquilo C_4-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_3-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_2-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2$-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0393] En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_6-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_5-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_4-heteroarilo C_{1-9}, donde el heterocicloalquilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_3-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_2-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es $-CH_2$-heteroarilo C_{1-9}, donde el heterocicloalquilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0394] En algunas modalidades, $R^{7'}$ se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}.

[0395] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es -CN. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquenilo C_{2-6}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquinilo

C_{2-6}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es cicloalquilo C_{3-10}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heterocicloalquilo C_{2-9}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es arilo C_{6-10}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heteroarilo C_{1-9}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-OR^{12}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-C(O)OR^{12}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es-$C(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-OC(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es $-CH_2S(O)_2R^{15}$. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquenilo C_{2-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquinilo C_{2-6} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es cicloalquilo C_{3-10} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heterocicloalquilo C_{2-9} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es arilo C_{6-10} sustituido con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es heteroarilo C_{1-9} sustituido con uno, dos o tres R^{26}.

[0396] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_6-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_5-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_4-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_3-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_2-R^{26}. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es- CH_2-R^{26}.

[0397] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_6-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En

algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_5-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_4-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27}seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_3-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_2-cicloalquilo C_{3-6}, donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, donde cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27}seleccionados independientemente.

[0398] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C $_6$-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_5-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_4-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_3-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el heterocicloalquilo C_{2-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0399] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_6-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_5-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido

con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_4-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_3-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_2-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es -CH_2-arilo C_{6-10}, donde el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0400] En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_{1-6}-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_6-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_5-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_4-heteroarilo C_{1-9}, donde el heterocicloalquilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_3-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es alquilo C_2-heteroarilo C_{1-9}, donde el heteroarilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{7'}$ es -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, donde el heterocicloalquilo C_{1-9} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{27} seleccionados independientemente.

[0401] En algunas modalidades, J^1 es N. En algunas modalidades, J^1 es C. En algunas modalidades, J^1 es C(R^8).

[0402] En algunas modalidades, J^2 es N. En algunas modalidades, J^2 es N(R^9). En algunas modalidades, J^2 es C(R^9). En modalidades, J^2 es C(R^9)(R^{9a}). En algunas modalidades, J^2 es C(O).

[0403] En algunas modalidades, J^3 es N(R^{10}). En algunas modalidades, J^3 es C(R^{10})(R^{10a}).

[0404] En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^8 es halógeno. En algunas modalidades, R^8 es -CN. En algunas modalidades, R^8 es alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20h}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20h}. En algunas modalidades, R^8 es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20h}. En algunas modalidades, R^8 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20h}. En algunas modalidades, R^8 es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20h}.

[0405] En algunas modalidades, R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^9 es halógeno. En algunas modalidades, R^9 es -CN. En algunas modalidades, R^9 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}.

[0406] En algunas modalidades, R^{9a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, -

$CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^{9a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{9a} es halógeno. En algunas modalidades, R^{9a} es -CN. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^{9a} es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^{9a} es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^{9a} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}. En algunas modalidades, R^{9a} es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20i}.

[0407] En algunas modalidades, R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es halógeno. En algunas modalidades, R^{10} es -CN. En algunas modalidades, R^{10} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} es

heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}.

[0408] En algunas modalidades, R^{10a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10a} es halógeno. En algunas modalidades, R^{10a} es -CN. En algunas modalidades, R^{10a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10a} es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10a} es heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10a} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}. En algunas modalidades, R^{10a} es heteroarilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j}.

[0409] En modalidades, R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

[0410] En modalidades, R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En

modalidades, R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En modalidades, R^1 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$.

[0411] En modalidades, R^1 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6. En modalidades, R^1 es tiadiazolilo

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6.

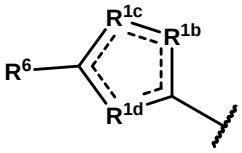
[0412] En modalidades, R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

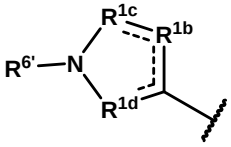
[0413] En modalidades, R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

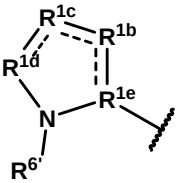
En modalidades, R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$. En modalidades, R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

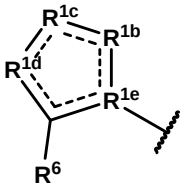
[0414] En modalidades, R^2 es triazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirrolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es imidazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirimidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es piridazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es pirazinilo

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es triazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es furanilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es tienilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es oxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es isoxazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es tiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es isotiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es oxadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7. En modalidades, R^2 es tiadiazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7.

[0415] En modalidades, R^1 es  .

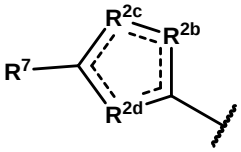
[0416] En modalidades, R^1 es  donde R^{1c} no es N o N($R^{6c''}$) cuando R^{1b} es C(R^{6b}) y R^{1d} es C(R^{6d}).

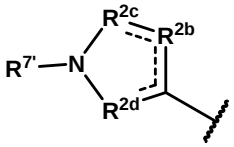
[0417] En modalidades, R^1 es  donde R^1 no es un pirrolilo sustituido.

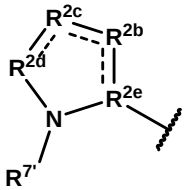
[0418] En modalidades, R^1 es  donde R^1 no es un imidazolilo sustituido donde R^{1d} y R^{1e} son N.

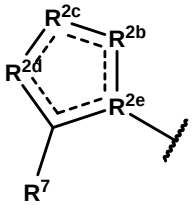
[0419] En modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$.

En modalidades, R^{1b} es O. En modalidades, R^{1b} es S. En modalidades, R^{1b} es N. En modalidades, R^{1b} es $N(R^{6b''})$. En modalidades, R^{1b} es $C(R^{6b})$. En modalidades, R^{1b} es $C(R^{6b})(R^{6b'})$. En modalidades, R^{1c} es O. En modalidades, R^{1c} es S. En modalidades, R^{1c} es N. En modalidades, R^{1c} es $N(R^{6c''})$. En modalidades, R^{1c} es $C(R^{6c})$. En modalidades, R^{1c} es $C(R^{6c})(R^{6c'})$. En modalidades, R^{1d} es O. En modalidades, R^{1d} es S. En modalidades, R^{1d} es N. En modalidades, R^{1d} es $N(R^{6d''})$. En modalidades, R^{1d} es $C(R^{6d})$. En modalidades, R^{1d} es $C(R^{6d})(R^{6d'})$. En modalidades, R^{1e} es N. En modalidades, R^{1e} es $C(R^{6e})$.

[0420] En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2c} y R^{2d} son N.

[0421] En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un pirazolilo o pirrolilo sustituido.

[0422] En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un pirrolilo o imidazolilo sustituido.

[0423] En modalidades, R^2 es  donde R^2 no es un imidazolilo sustituido donde R^{2d} y R^{2e} son N, o R^{2b} y R^{2d} son N o NH.

[0424] En modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con fluoro opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$.

[0425] En modalidades, R^2 es R^{2b} es O. En modalidades, R^2 es S. En modalidades, R^2 es N. En modalidades, R^2 es $N(R^{7b''})$. En modalidades, R^2 es $C(R^{7b})$. En modalidades, R^2 es $C(R^{7b})(R^{7b'})$. En modalidades, R^{2c} es O. En modalidades, R^{2c} es S. En modalidades, R^{2c} es

N. En modalidades, R^{2c} es $N(R^{7c''})$. En modalidades, R^{2c} es $C(R^{7c})$. En modalidades, R^{2c} es $C(R^{7c})(R^{7c'})$. En modalidades, R^{2d} es O. En modalidades, R^{2d} es S. En modalidades, R^{2d} es N. En modalidades, R^{2d} es $N(R^{7d''})$. En modalidades, R^{2d} es $C(R^{7d})$. En modalidades, R^{2d} es $C(R^{7d})(R^{7d'})$. En modalidades, R^{2e} es N. En modalidades, R^{2e} es $C(R^{7e})$.

[0426] En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$.

[0427] En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{6'}$.

[0428] En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más R^6.

[0429] En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico. En algunas modalidades, R^1 es arilo C_{7-12} bicíclico. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0430] En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7 y $R^{7'}$.

[0431] En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o

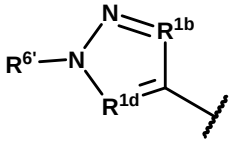
más $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más $R^{7'}$.

[0432] En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico sustituido con uno o más R^7.

[0433] En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{4-12} bicíclico. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{2-11} bicíclico. En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{7-12} bicíclico. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo C_{1-12} bicíclico.

[0434] En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^2 es pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{7'}$.

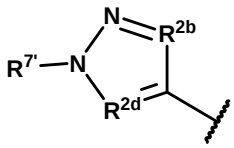
[0435] En algunas modalidades R^1 es pirazolilo sustituido con un $R^{6'}$. En algunas modalidades R^2 es pirazolilo sustituido con un $R^{7'}$. En algunas modalidades, R^1 es



.

[0436] En algunas modalidades, R^{1b} es O. En algunas modalidades, R^{1b} es S. En algunas modalidades, R^{1b} es N. En algunas modalidades, R^{1b} es $N(R^{6b''})$. En algunas modalidades, R^{1b} es $C(R^{6b})$. En algunas modalidades, R^{1b} es $C(R^{6b})(R^{6b'})$. En algunas modalidades, R^{1d} es O. En algunas modalidades, R^{1d} es S. En algunas modalidades, R^{1d} es N. En algunas modalidades, R^{1d} es $N(R^{6d''})$. En algunas modalidades, R^{1d} es $C(R^{6d})$. En algunas modalidades, R^{1d} es $C(R^{6d})(R^{6d'})$. En algunas modalidades, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6d} y $R^{6d'}$ son independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, $R^{6b''}$ y $R^{6d''}$ son independientemente hidrógeno.

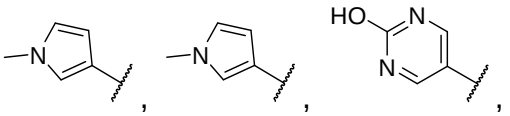
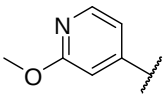
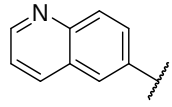
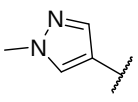
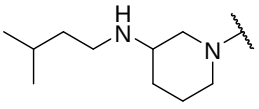
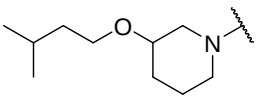
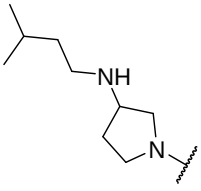
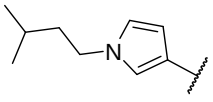
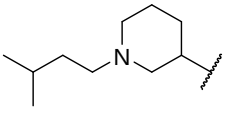
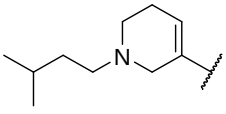
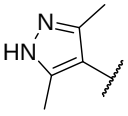
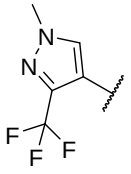
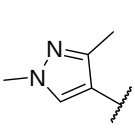
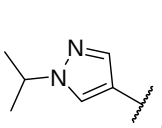
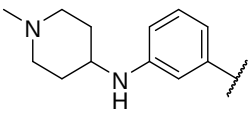
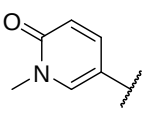
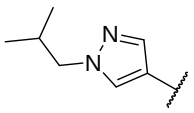
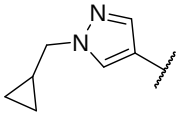
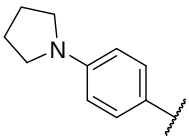
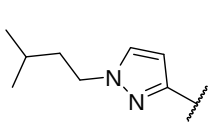
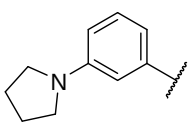
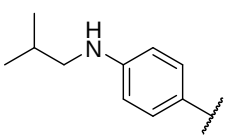
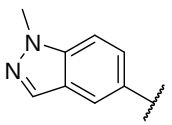
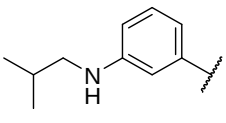
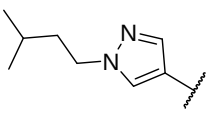
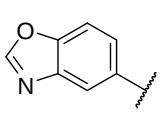
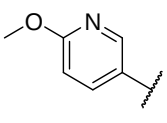
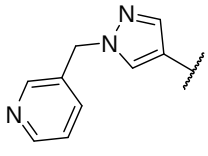
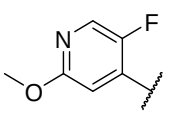
[0437] En algunas modalidades, R^2 es

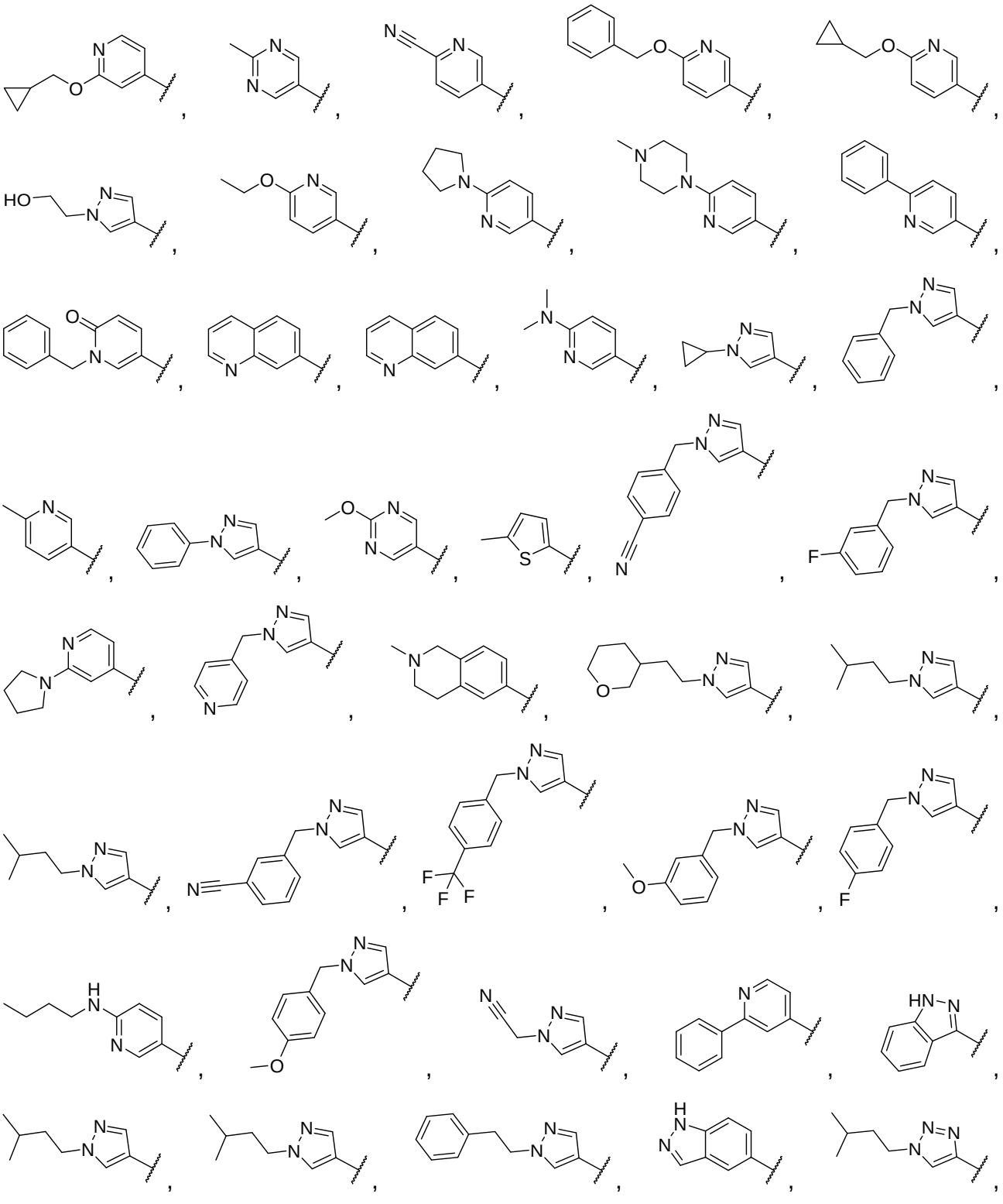


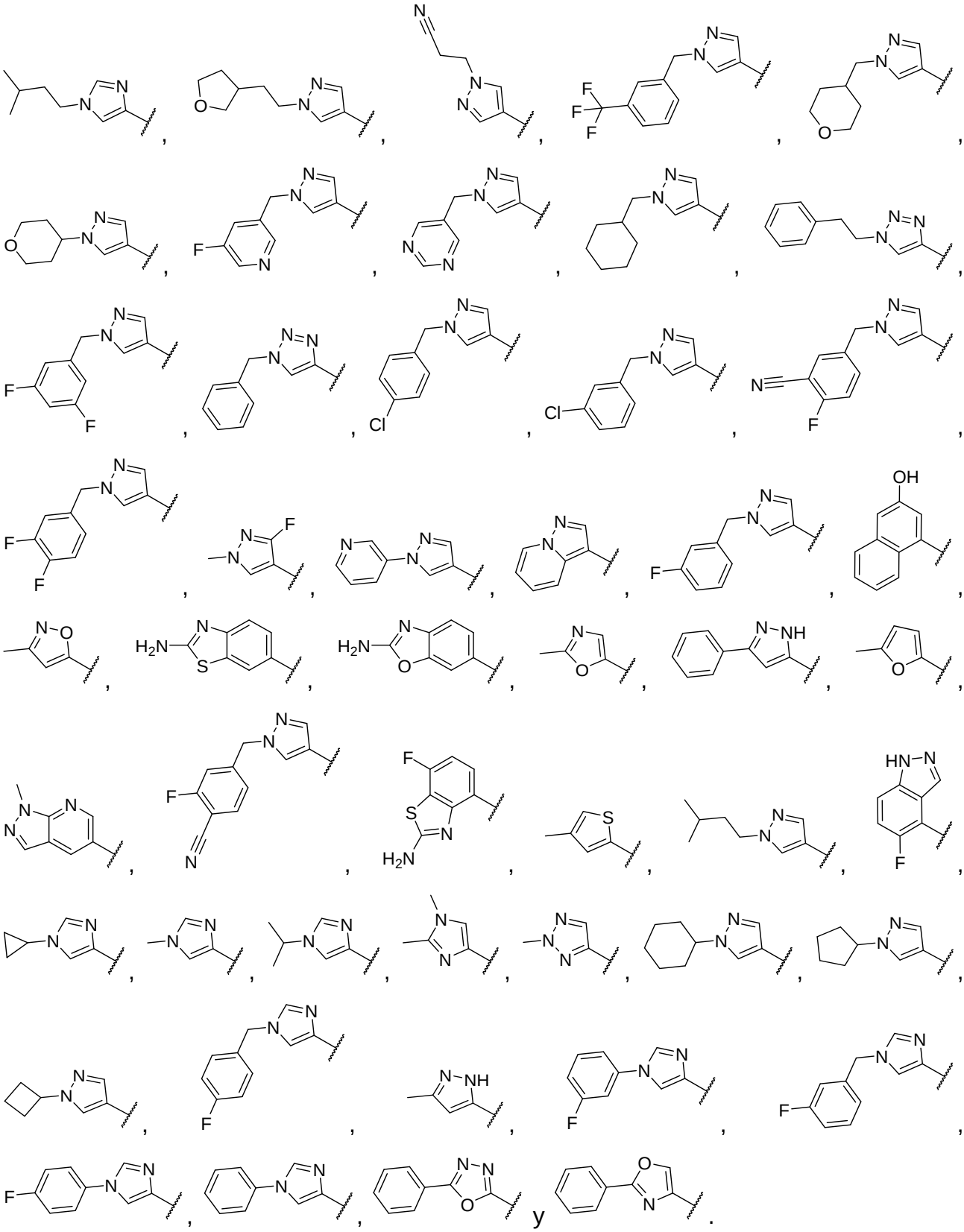
.

[0438] En algunas modalidades, R^{2b} es O. En algunas modalidades, R^{2b} es S. En algunas modalidades, R^{2b} es N. En algunas modalidades, R^{2b} es $N(R^{7b''})$. En algunas modalidades, R^{2b} es $C(R^{7b})$. En algunas modalidades, R^{2b} es $C(R^{7b})(R^{7b'})$. En algunas modalidades, R^{2d} es O. En algunas modalidades, R^{2d} es S. En algunas modalidades, R^{2d} es N. En algunas modalidades, R^{2d} es $N(R^{7d''})$. En algunas modalidades, R^{2d} es $C(R^{7d})$. En algunas modalidades, R^{2d} es $C(R^{7d})(R^{7d'})$.

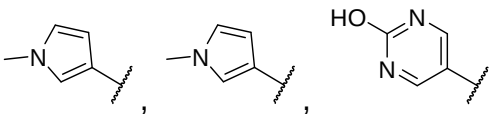
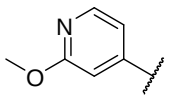
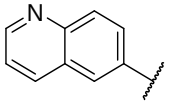
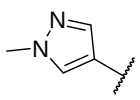
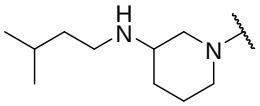
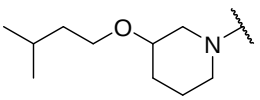
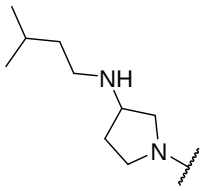
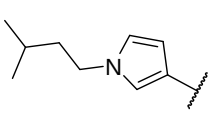
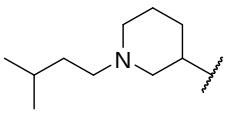
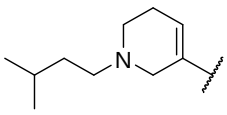
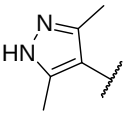
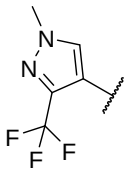
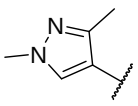
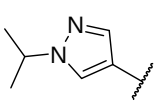
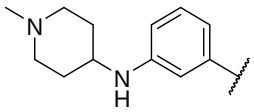
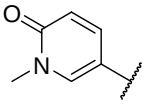
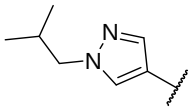
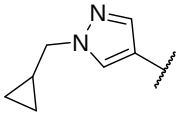
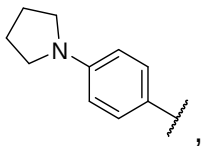
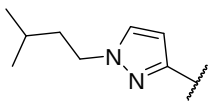
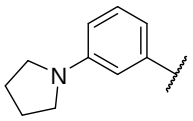
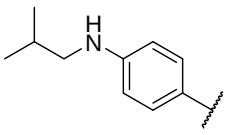
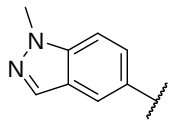
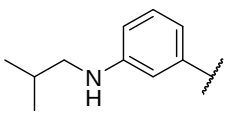
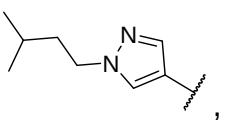
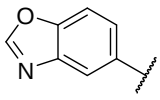
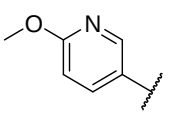
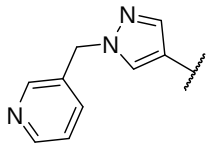
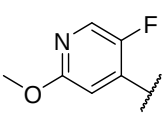
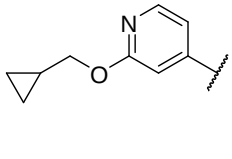
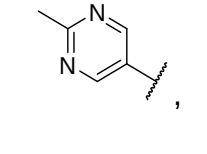
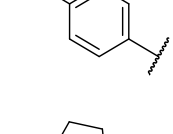
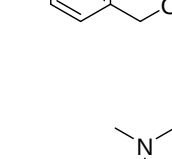
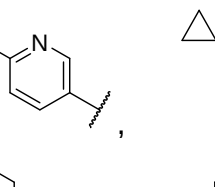
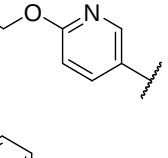
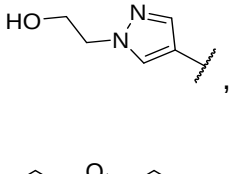
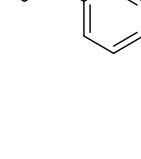
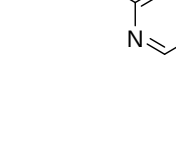
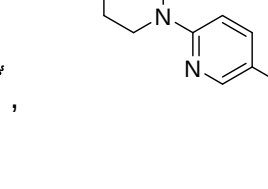
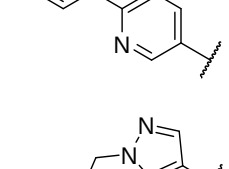
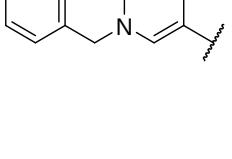
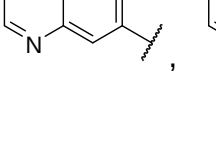
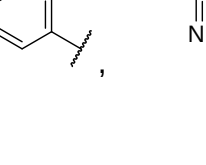
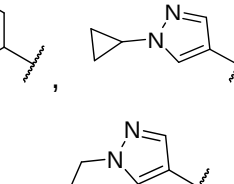
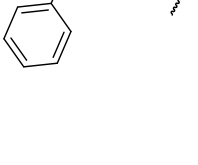
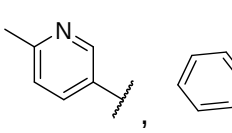
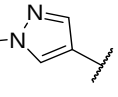
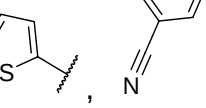
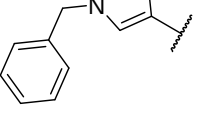
[0439] En algunas modalidades, R^{16} es independientemente -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}. En algunas modalidades, R^{16} es independientemente $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$. En algunas modalidades, R^{16} es independientemente -alquileno C_{1-6}-$OC(O)$-R^{16c} donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}. En algunas modalidades, R^{16} es independientemente $-CH_2$-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$. En algunas modalidades, R^{16} es independientemente $-CH_2$-$OP(O)(OH)(OH)$. En algunas modalidades, R^{16} es independientemente $-CH_2$-$OC(O)$-R^{16c}.

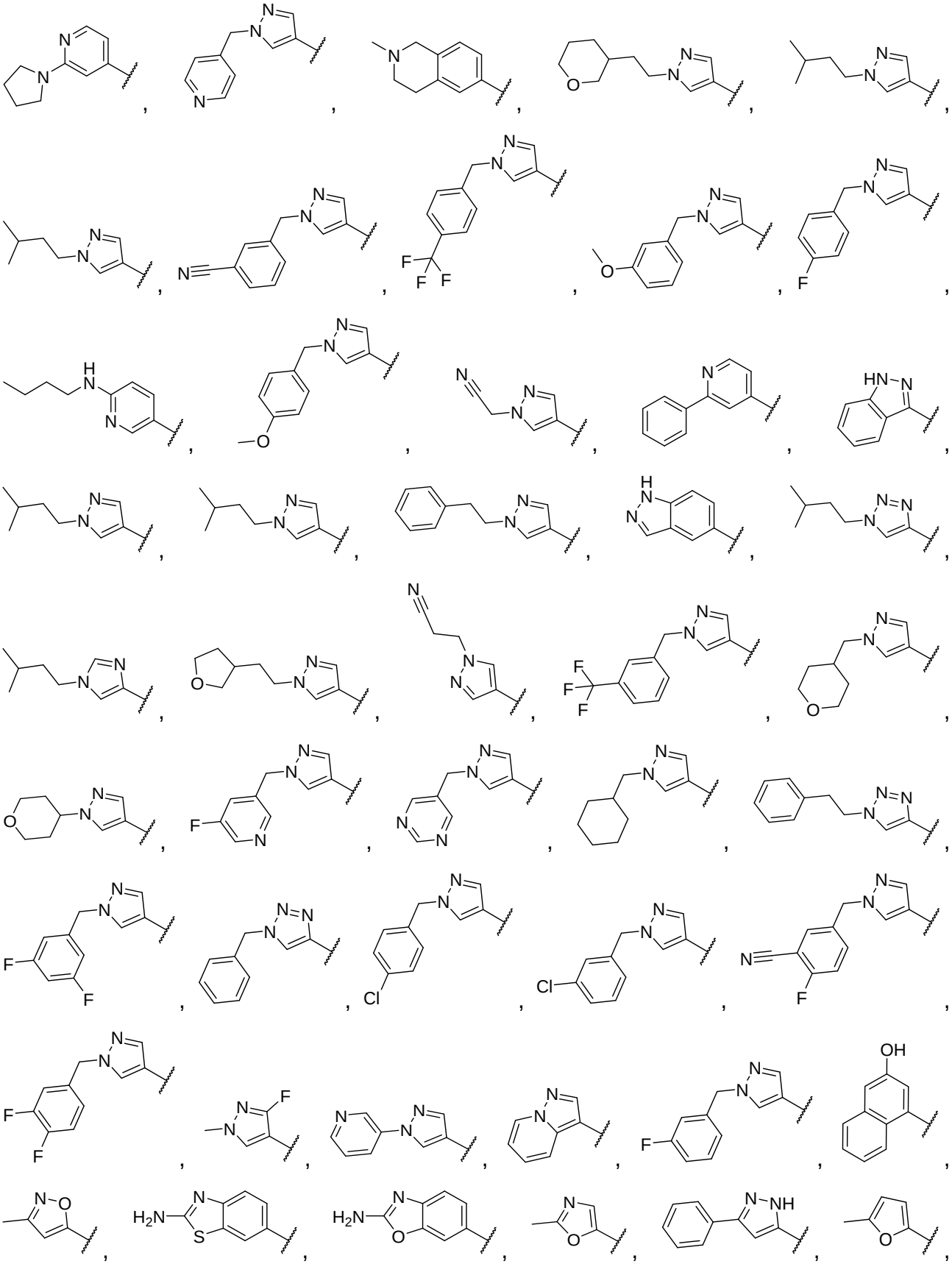
[0440] En algunas modalidades, R^1 se selecciona de  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

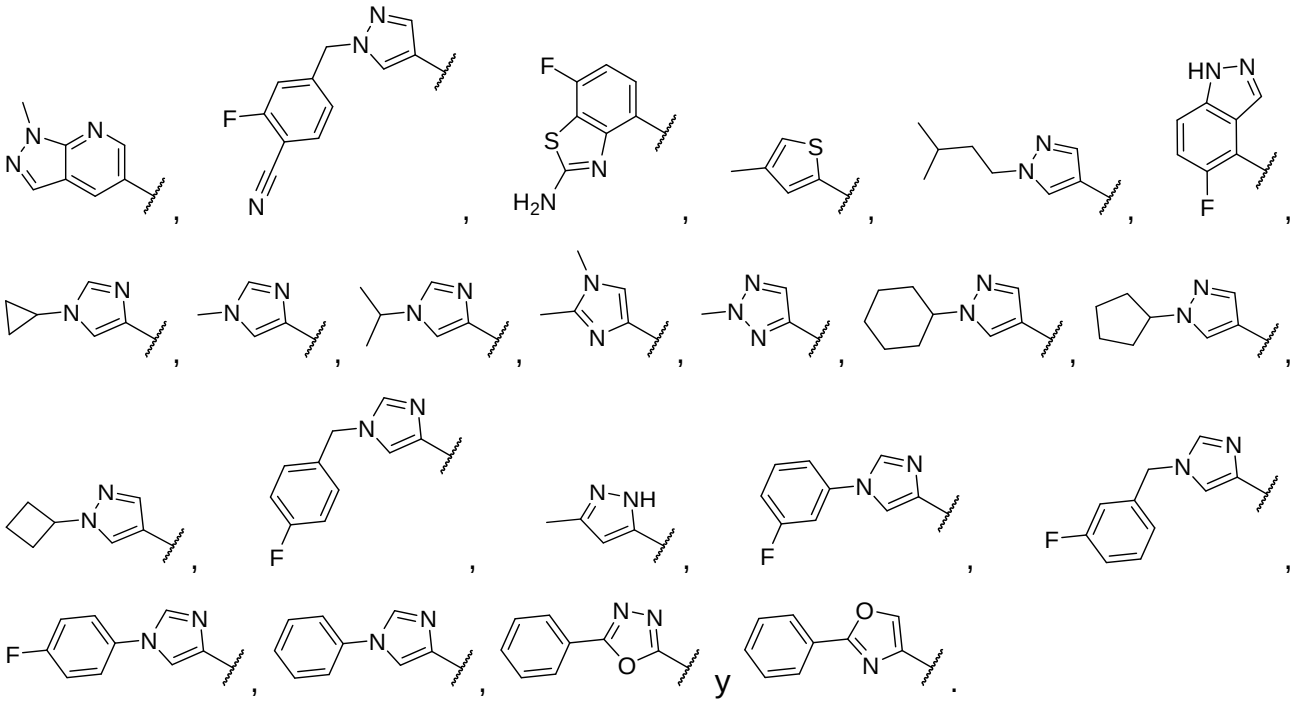




y

[0441] En algunas modalidades, R^2 se selecciona de  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , , , , ,





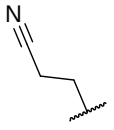
[0442] En modalidades, R^6 se selecciona de metilo, -OH, metoxi, -NH(R^{12}), -OR^{12}, pentilo, -CF_3, isopropilo, oxo, butilo, -CH_2-ciclopropilo, pirrolidinilo, -CN, piperazinilo, metil-piperazinilo, fenilo, bencilo, -N(CH_3)$_2$, fenilo sustituido con fluoro, fenilo sustituido con CN, fenilo sustituido con CF_3, fenilo sustituido con metoxi, -CH_2-CN, -etil-fenilo, etil-CN, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con flúor, ciclohexilo, fenilo sustituido con halo, flúor, cloro, piridilo, -NH_2, ciclopentilo y ciclobutilo.

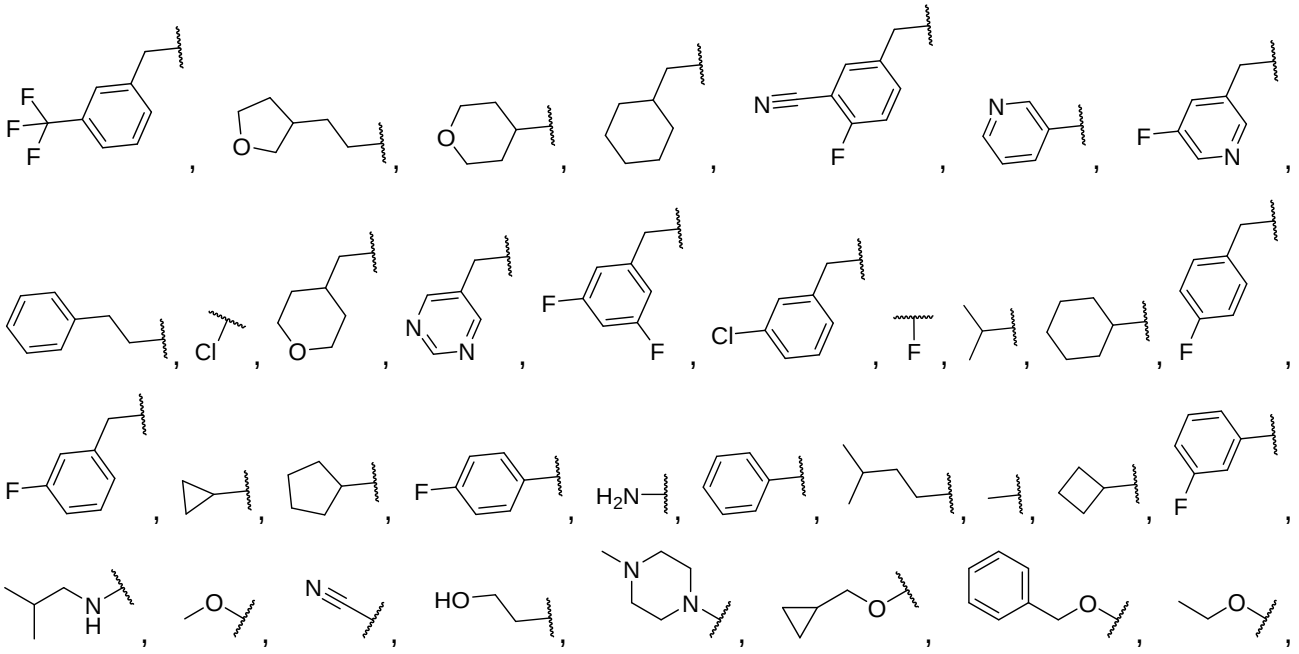
[0443] En modalidades, $R^{6'}$ se selecciona de metilo, -OH, metoxi, -NH(R^{12}), -OR^{12}, pentilo, -CF_3, isopropilo, oxo, butilo, -CH_2-ciclopropilo, pirrolidinilo, -CN, piperazinilo, metil-piperazinilo, fenilo, bencilo, -N(CH_3)$_2$, fenilo sustituido con fluoro, fenilo sustituido con CN, fenilo sustituido con CF_3, fenilo sustituido con metoxi, -CH_2-CN, -etil-fenilo, etil-CN, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con flúor, ciclohexilo, fenilo sustituido con halo, flúor, cloro, piridilo, -NH_2, ciclopentilo y ciclobutilo.

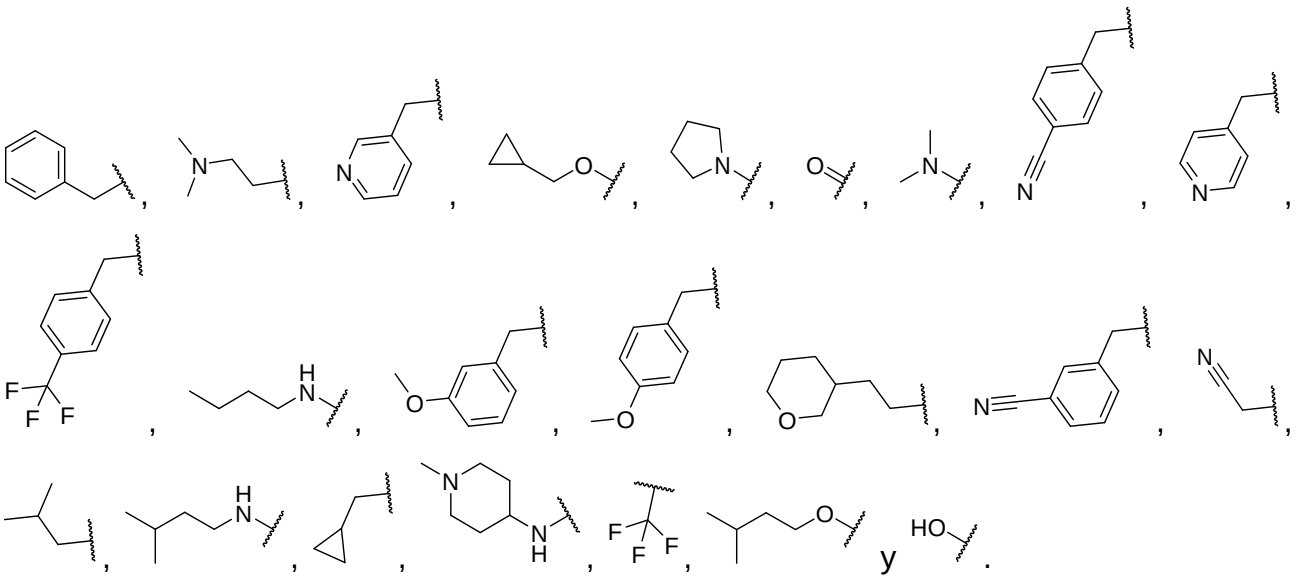
[0444] En modalidades, R^7 se selecciona de metilo, -OH, metoxi, -NH(R^{12}), -OR^{12}, pentilo, -CF_3, isopropilo, oxo, butilo, -CH_2-ciclopropilo, pirrolidinilo, -CN, piperazinilo, metil-piperazinilo, fenilo, bencilo, -N(CH_3)$_2$, fenilo sustituido con fluoro, fenilo sustituido con CN, fenilo sustituido con CF_3, fenilo sustituido con metoxi, -CH_2-CN, -etil-fenilo, etil-CN, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con flúor, ciclohexilo, fenilo sustituido con halo, flúor, cloro, piridilo, -NH_2, ciclopentilo y ciclobutilo.

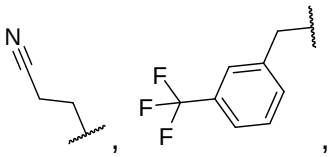
[0445] En modalidades, $R^{7'}$ se selecciona de metilo, -OH, metoxi, -NH(R^{12}), -OR^{12}, pentilo, -CF_3, isopropilo, oxo, butilo, -CH_2-ciclopropilo, pirrolidinilo, -CN, piperazinilo, metil-piperazinilo, fenilo, bencilo, -N(CH_3)$_2$, fenilo sustituido con fluoro, fenilo sustituido con CN, fenilo sustituido con CF_3, fenilo sustituido con metoxi, -CH_2-CN, -etil-fenilo, etil-CN, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con flúor, ciclohexilo, fenilo sustituido con halo, flúor, cloro, piridilo, -NH_2, ciclopentilo y ciclobutilo.

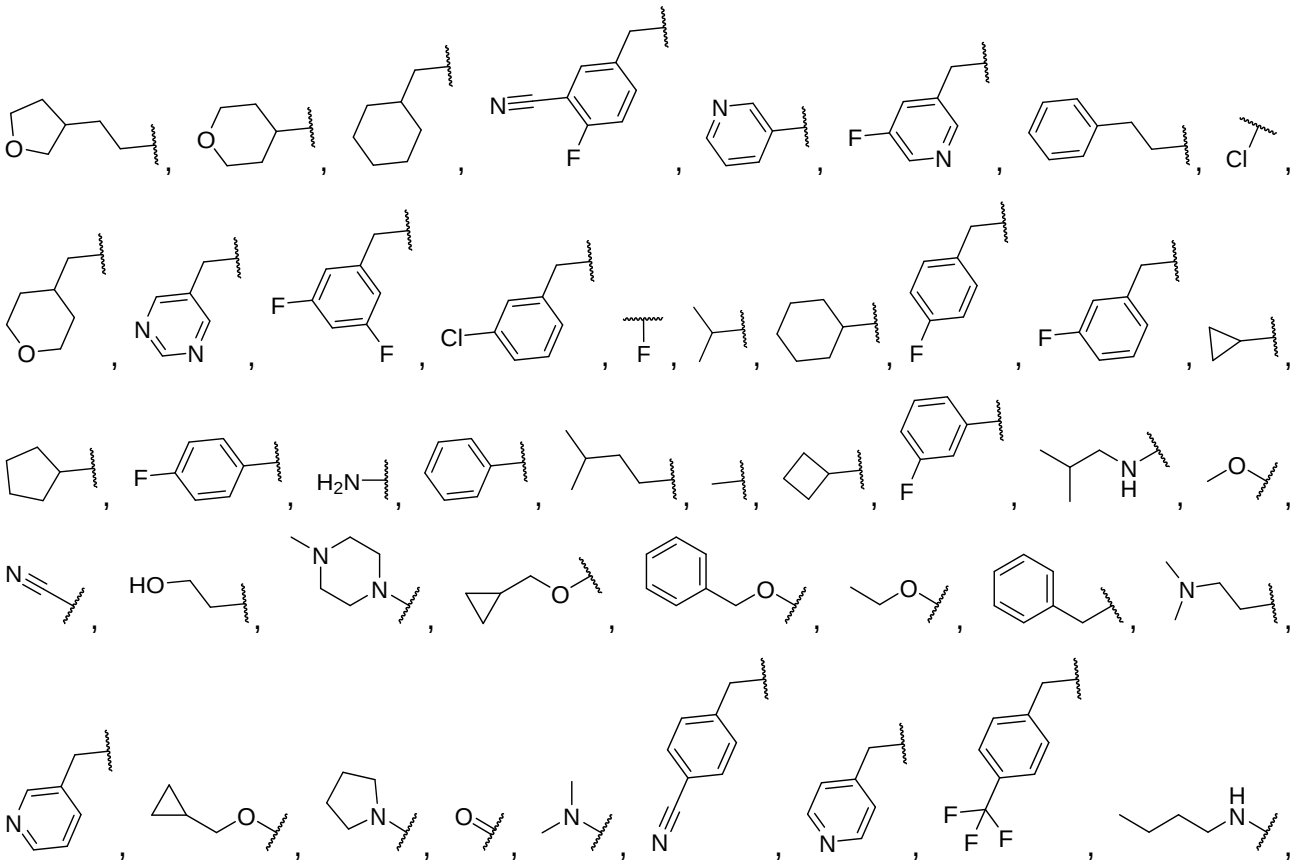
[0446] En modalidades, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6e}, $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7e}, $R^{7b''}$, $R^{7c''}$ y $R^{7d''}$ se seleccionan independientemente de metilo, -OH, metoxi, -NH(R^{12}), -OR^{12}, pentilo, -CF_3, isopropilo, oxo, butilo, -CH_2-ciclopropilo, pirrolidinilo, -CN, piperazinilo, metil-piperazinilo, fenilo, bencilo, -N(CH_3)$_2$, fenilo sustituido con fluoro, fenilo sustituido con CN, fenilo sustituido con CF_3, fenilo sustituido con metoxi, -CH_2-CN, -etil-fenil, etil-CN, pirimidinil, pirimidinilo sustituido con fluoro, ciclohexil, fenilo sustituido con halo, fluoro, cloro, piridilo, -NH_2, ciclopentil y ciclobutilo.

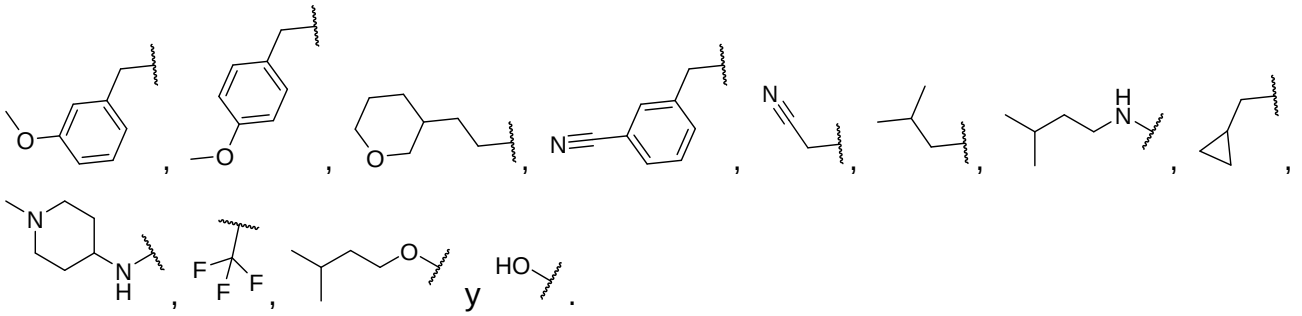
[0447] En modalidades, R^{6b}, $R^{6b'}$, R^{6c}, $R^{6c'}$, R^{6d}, $R^{6d'}$, R^{6e}, $R^{6b''}$, $R^{6c''}$, $R^{6d''}$, R^{7b}, $R^{7b'}$, R^{7c}, $R^{7c'}$, R^{7d}, $R^{7d'}$, R^{7e}, $R^{7b''}$, $R^{7c''}$ y $R^{7d''}$ se seleccionan independientemente de  ,

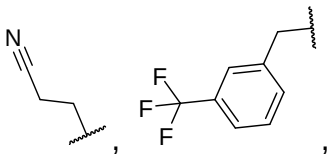


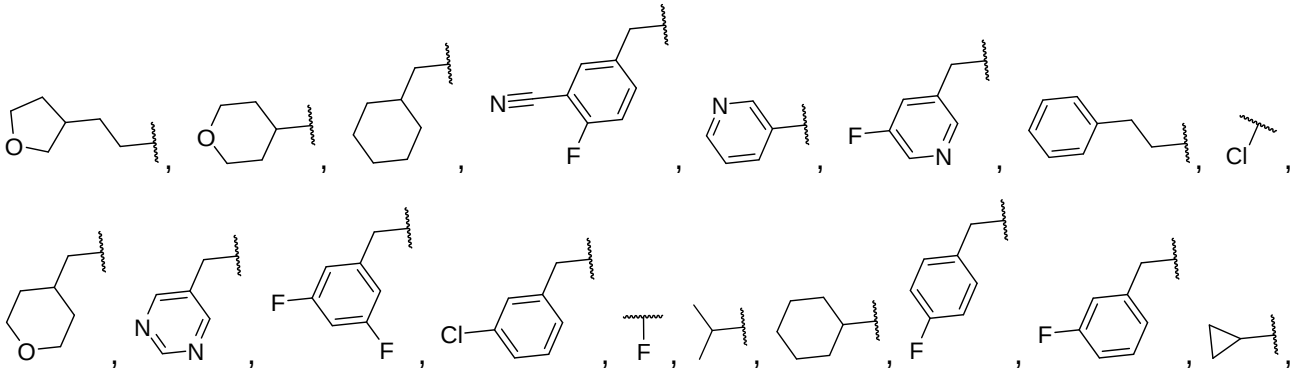


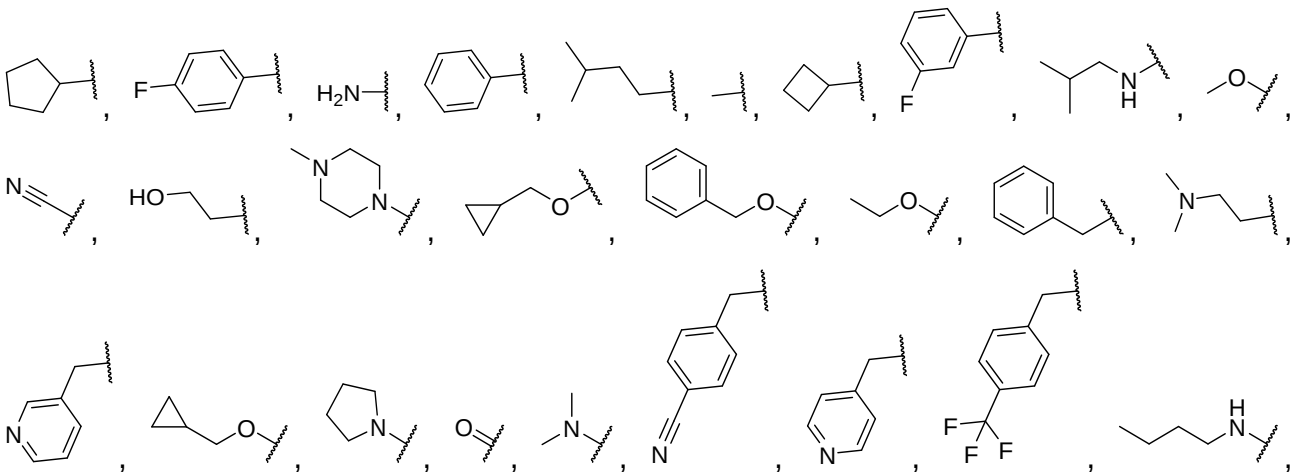
[0448] En modalidades, R^6 se selecciona independientemente de  ,

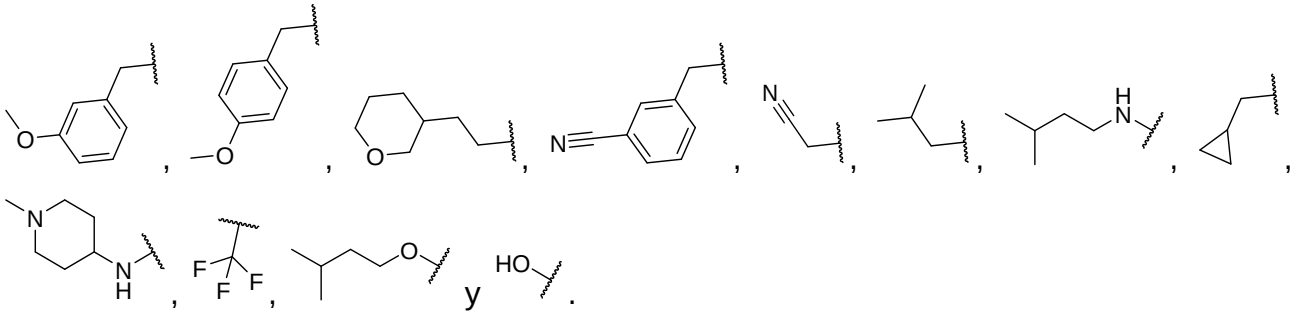


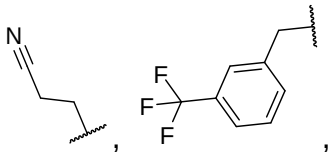
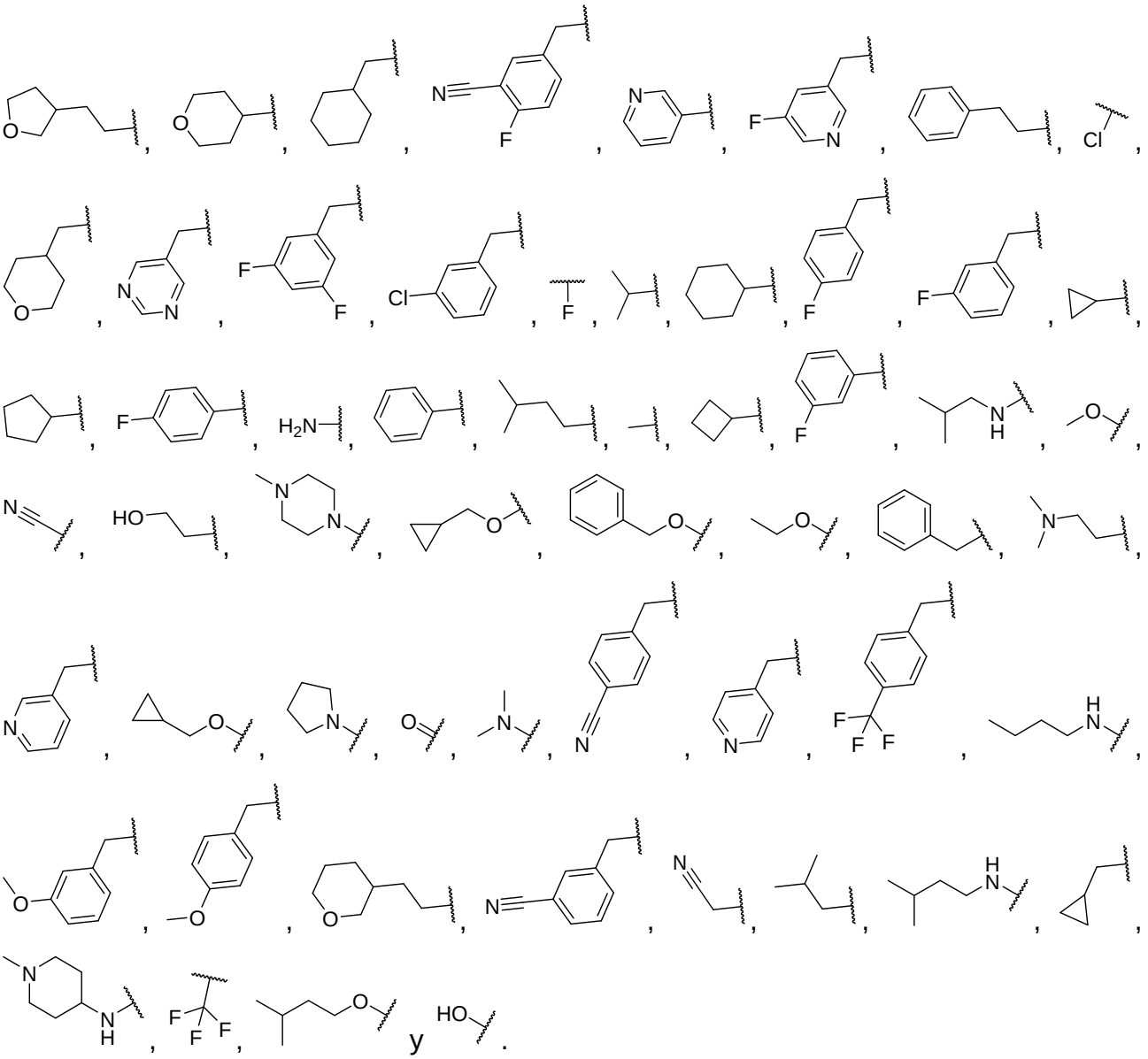


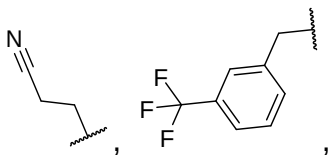
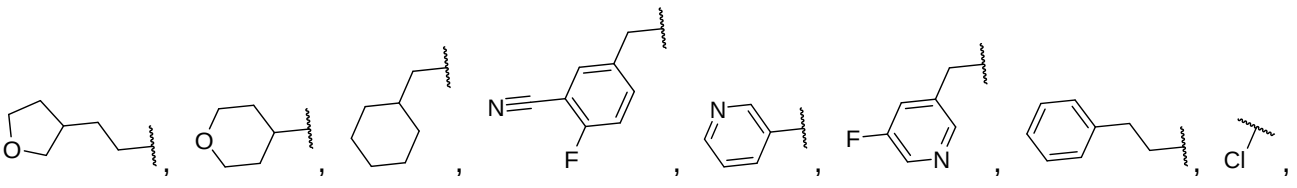
[0449] En modalidades, $R^{6'}$ se selecciona independientemente de  ,

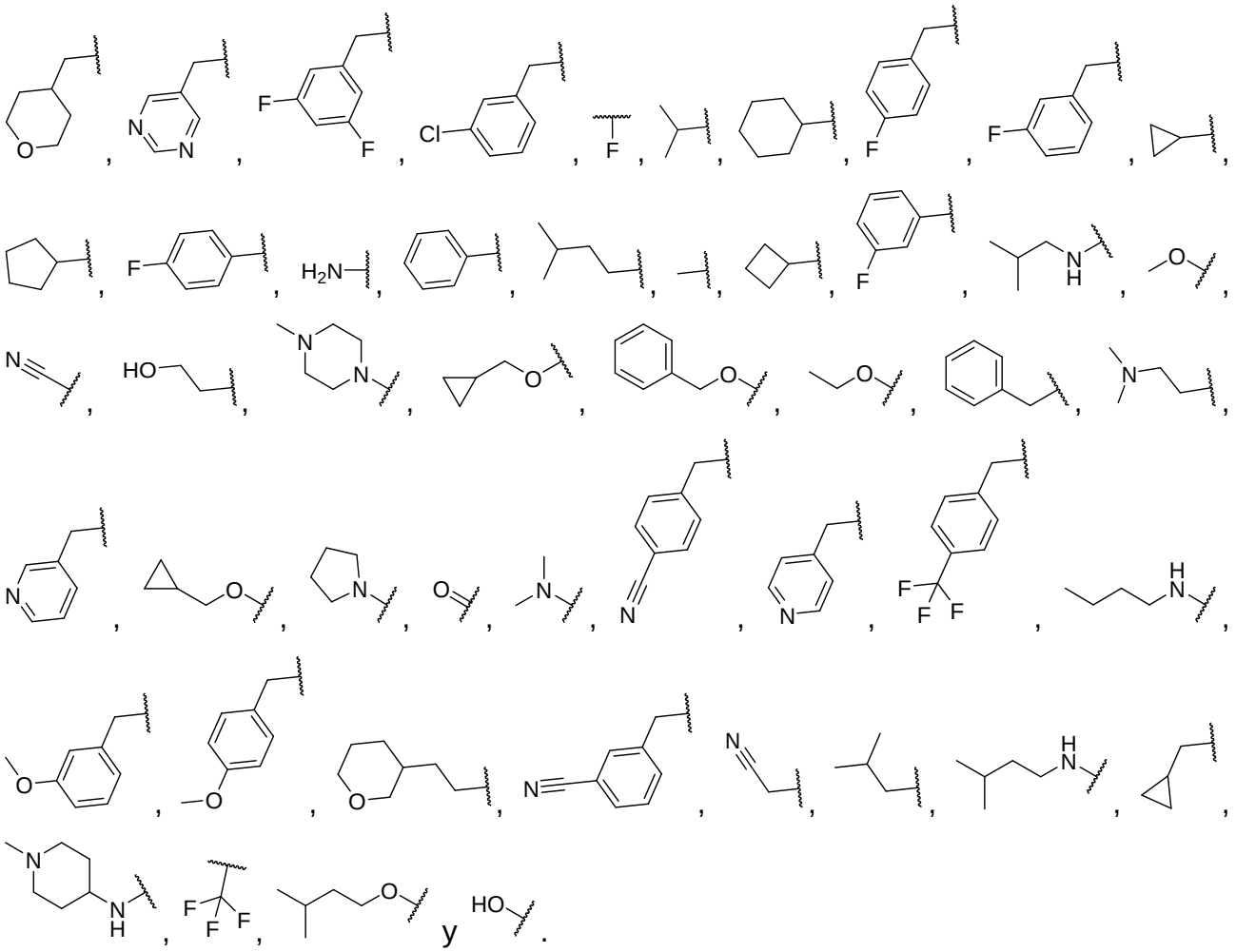




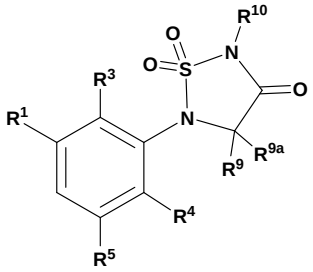


[0450] En modalidades, R^7 se selecciona independientemente de  ,  .

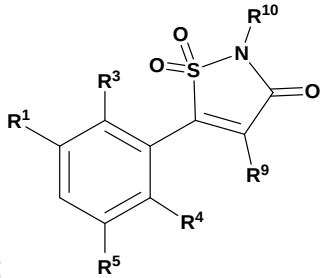
[0451] En modalidades, $R^{7'}$ se selecciona independientemente de  ,  .



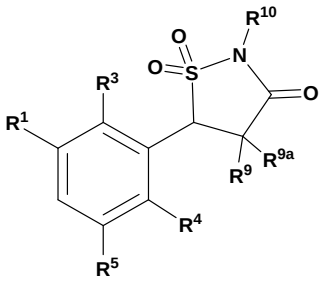
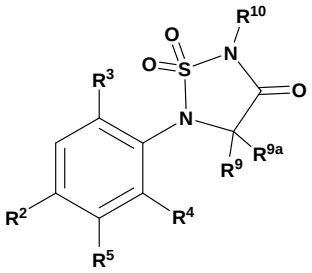
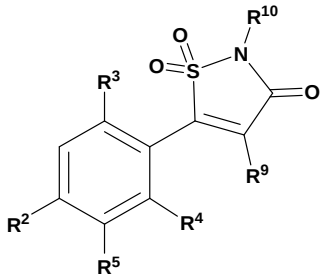
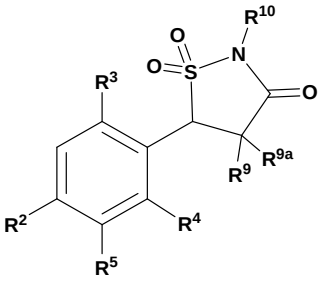
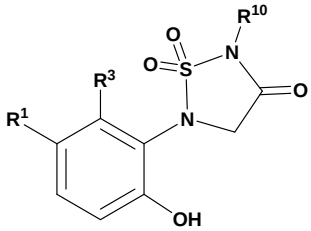
[0452] En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIa'):

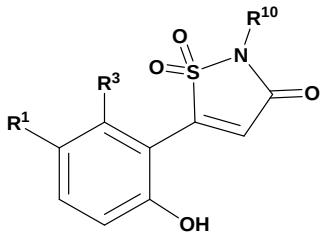
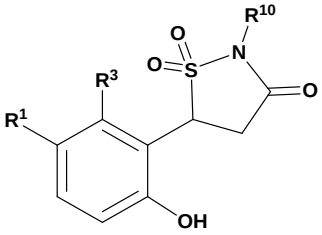
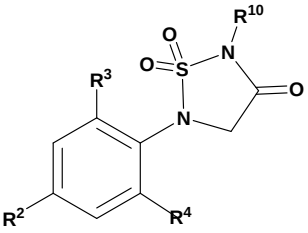
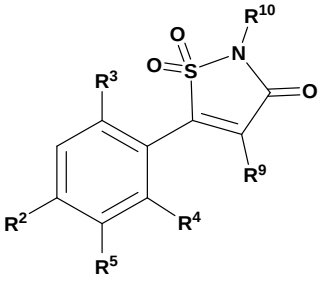
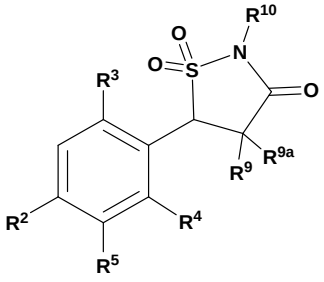


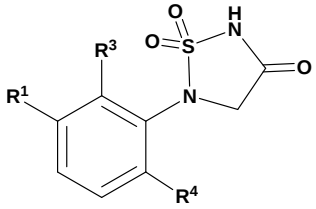
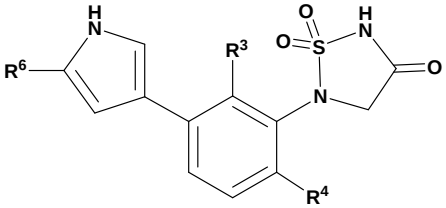
Fórmula (IIa'). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIb'):

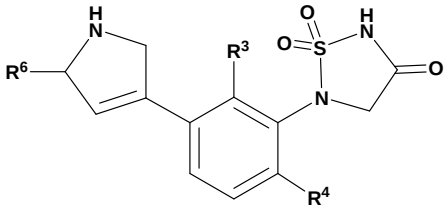


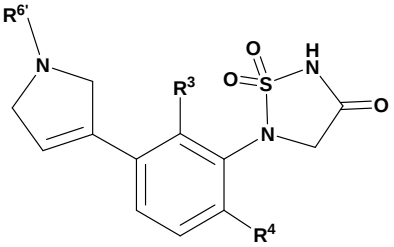
Fórmula (IIb'). En modalidades, el compuesto tiene

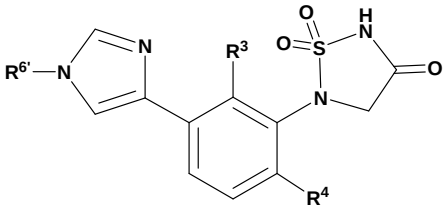
la estructura de la Fórmula (IIc'):  Fórmula (IIc'). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIa''):  Fórmula (IIa''). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIb''):  Fórmula (IIb''). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIc''):  Fórmula (IIc''). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IId):  Fórmula (IId). En modalidades, el compuesto tiene la

estructura de la Fórmula (IIe):  Fórmula (IIe). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIf):  Fórmula (IIf). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIg):  Fórmula (IIg). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIh):  Fórmula (IIh). En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIi):  Fórmula (IIi).

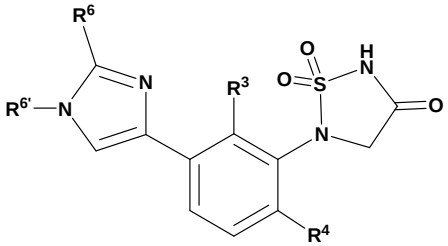
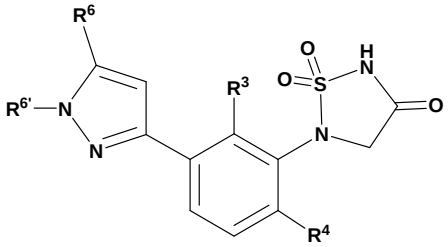
[0453] En modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) tiene la estructura de  Fórmula (IIa-1), tal como  Fórmula

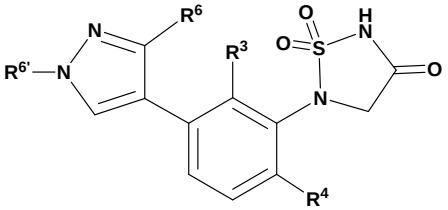
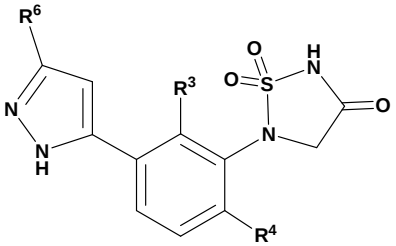


(IIa-2),  Fórmula (II-a3),

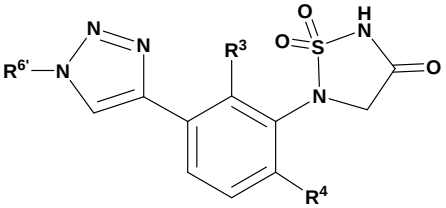


Fórmula (IIa-4), Fórmula (IIa-5),

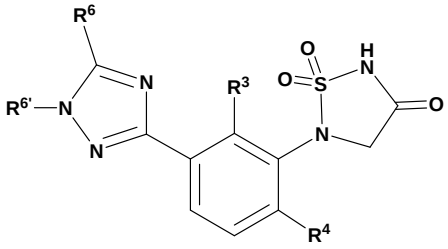
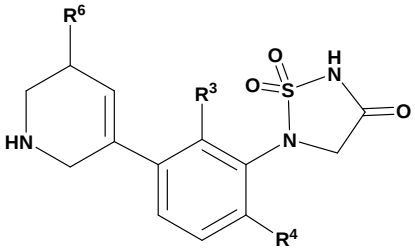
 Fórmula (IIa-6),  Fórmula

(IIa-7), Fórmula (IIa-8),



Fórmula (IIa-9), Fórmula (IIa-10),

 Fórmula (IIa-11) o  Fórmula

(IIa-12), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-1). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula

(IIa-2). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-3). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-4). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-5). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-6). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-7). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-8). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-9). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-10). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-11). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa-12).

[0454] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), R^1 se selecciona de cicloalquilo C_{5-8}, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, arilo C_6 y heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde cicloalquilo C_{5-8}, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, arilo C_6 y heteroarilo de 5 a 6 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros son seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el cicloalquilo C_{5-8} está saturado. En algunas modalidades, el cicloalquilo C_{5-8}está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, el cicloalquilo C_{5-8}comprende un enlace doble. En modalidades, el heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros está saturado. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros comprende un enlace doble. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$ y $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9} y arilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l}. En algunas modalidades, R^1 está sustituido con $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, tal como $-C(NH)NH_2$ o -C(NH)NHCN.

[0455] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7) , (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) o (IIa-12), R^3 es halógeno, tal como cloro o flúor. En algunas modalidades, R^3 es flúor. En algunas modalidades, R^4 se selecciona entre halógeno, -OH y haloalquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 se selecciona entre halógeno, -OH y $-CHF_2$. En modalidades, R^4 es -OH.

[0456] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7), (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) o (IIa-12), R^6 se selecciona entre halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}; y $R^{6'}$ se selecciona entre -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-10} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}; y $R^{6'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-10} están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26}. En algunas modalidades, R^{26} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_6, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ y $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, donde alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10} y arilo C_6 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27}; y cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ y $-N(R^{14})C(O)R^{15}$.

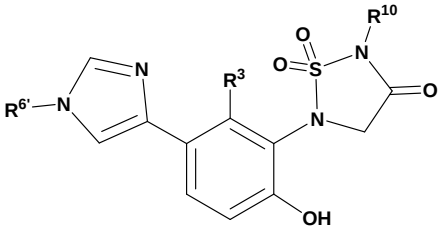
[0457] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7) , (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) o (IIa-12), R^6 se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -OH, $-OCH_3$ y $-NH_2$, donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de fluoro, cloro, alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -OH, $-OCH_3$y $-NH_2$, donde alquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, -CN, fluoroalquilo C_{1-6}, $-CH_2OH$, cicloalquilo C_{3-6}, $-OCH_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ y $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^6 es fluoroalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo C_{3-6}. En algunas modalidades, R^6 es -OH. En algunas modalidades, R^6 es $-OCH_3$. En algunas modalidades, R^6 es $-NH_2$.

[0458] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7), (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) o (IIa-12), $R^{6'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6}) y $-SO_2$(alquilo C_{1-6}), donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}, donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre fluoro, cloro, -CN y haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es alquilo C_{1-6}. En algunas

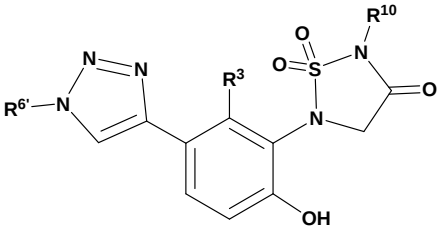
modalidades, $R^{6'}$ es haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es cicloalquilo C_{3-6}. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -C(O)O(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -C(O)(cicloalquilo C_{3-6}). En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -SO_2(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, $R^{6'}$ es -$C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$, tal como -$C(NH)NH_2$ o -C(NH)NHCN.

[0459] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7), (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) o (IIa-12), R^3 es halógeno; R^4 se selecciona entre halógeno, -OH y haloalquilo C_{1-3}; R^6 se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -OH, -OCH_3 y -NH_2, donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y -$C(O)NH_2$; y $R^{6'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6}), y -SO_2(alquilo C_{1-6}), donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y -$C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R^3 es flúor; R^4 es -OH; R^6 se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -OH, -OCH_3 y -NH_2, donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y -$C(O)NH_2$; y $R^{6'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6}), y -SO_2(alquilo C_{1-6}), donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})OH, cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_6, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y -$C(O)NH_2$.

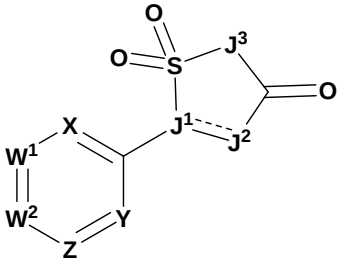
[0460] En modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IId'):



Fórmula (IId'). En modalidades, el compuesto tiene la

estructura de la Fórmula (IId''):  Fórmula (IId''). En modalidades de la fórmula IId', R^3 es F. En modalidades de la fórmula IId', R^3 es Cl. En modalidades de la fórmula IId', R^{10} es H. En modalidades de la fórmula IId'', R^3 es F. En modalidades de la fórmula IId'', R^3 es Cl. En modalidades de la fórmula IId'', R^{10} es H. En modalidades de la fórmula IId', $R^{6'}$ es -CH2-fenil-$(R^{27})_{0-3}$. En modalidades de la fórmula IId'', $R^{6'}$ es -CH2-fenil-$(R^{27})_{0-3}$. En modalidades, R^{27} es independientemente halógeno. En modalidades, R^{27} es independientemente -CN. En modalidades, R^{27} es independientemente metilo. En modalidades, R^{27} es independientemente etilo. En modalidades, R^{27} es independientemente CF_3. En modalidades, R^{27} es independientemente $-NH_2$.

[0461] En un aspecto se proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

 Fórmula (VIII);

donde:

o bien: W^1 es $C(R^1)$, y W^2 es $C(R^{2a})$ o N; o W^1 es $C(R^{1a})$ o N y W^2 es $C(R^2)$;

R^1 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 y $R^{6'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

$N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20a};

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde cicloalquilo C_{5-12}, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, arilo C_{6-12} y el heteroarilo de 5 a 12 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 y $R^{7'}$, donde los heteroátomos del anillo del heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y del heteroarilo de 5 a 12 miembros se seleccionan independientemente de N, O y S;

R^{2a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20b};

X es N o $C(R^3)$;

Y es N o $C(R^4)$;

Z es N o $C(R^5)$;

R^3 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20c};

R^4 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, -

$C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

cada $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente de -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{26};

J^1 es N, C, o $C(R^8)$;

J^2 es N, $N(R^9)$, $C(R^9)$, $C(R^9)(R^{9a})$, o C(O);

J^3 es $N(R^{10})$ o $C(R^{10})(R^{10a})$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20h};

R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$ y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i}; o R^9 y R^{9a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo C_{2-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20i};

R^{10} y R^{10a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-R^{16}$, $-OR^{16}$, $-N(R^{12})(R^{16})$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; o R^{10} y R^{10a} se combinan para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo C_{2-9}, donde el cicloalquilo C_{3-6} y el heterocicloalquilo C_{2-9} están

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j};

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20k};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20l};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20m};

cada R^{16} se selecciona independientemente entre -alquileno C_{1-6}-$OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ y -$P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$; donde el alquileno C_{1-6}está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n}; o -alquileno C_{1-6}-$OC(O)$-R^{16c} donde el alquileno C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20n};

cada R^{16a} y R^{16b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-10}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20o};

R^{16c} es halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-ariloC_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$, y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo

C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquiloC_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10}, $-CH_2$-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9}están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres de R^{20o};

cada R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d}, R^{20e}, R^{20f}, R^{20h}, R^{20i}, R^{20j}, R^{20k}, R^{20l}, R^{20m}, R^{20n}, y R^{20o} se seleccionan cada uno independientemente de oxo, -CN, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-OCH_2C(O)OR^{22}$ y $-OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, $-CH_2$-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, $-CH_2$-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, $-CH_2$-arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{26}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

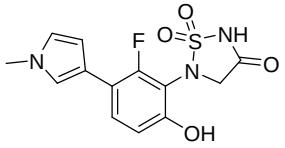
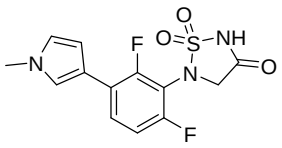
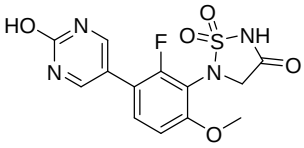
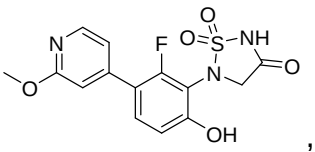
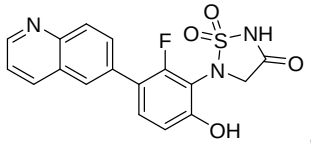
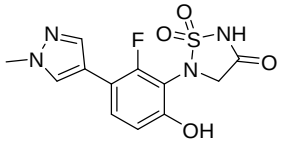
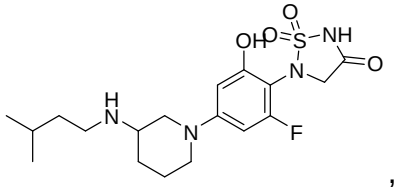
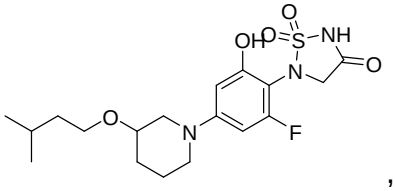
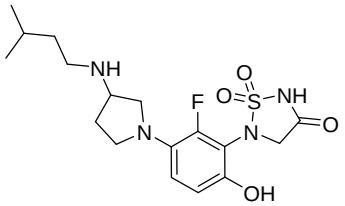
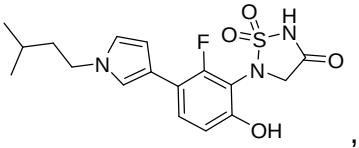
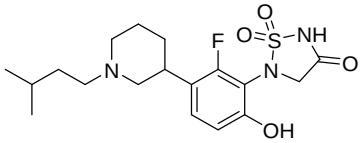
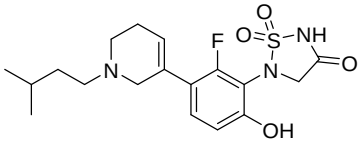
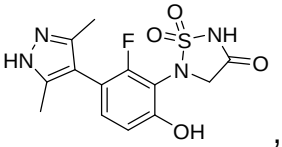
cada R^{26} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, -

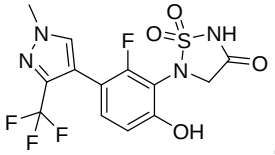
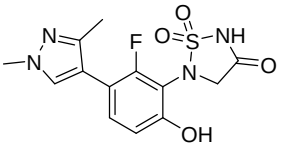
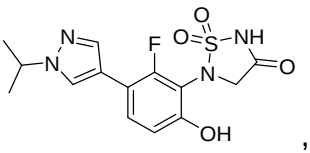
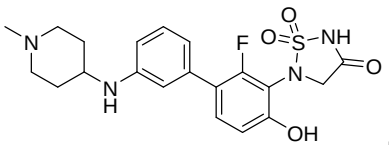
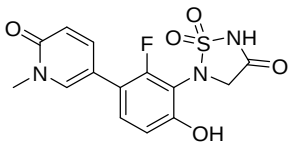
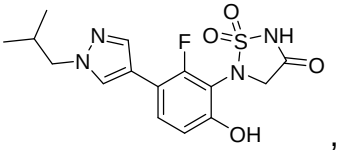
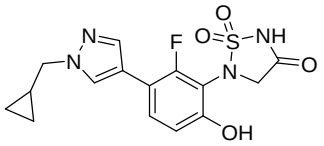
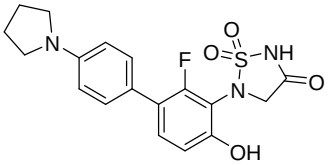
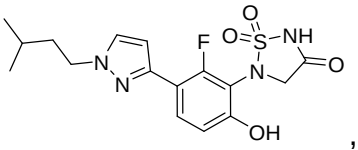
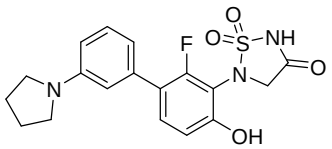
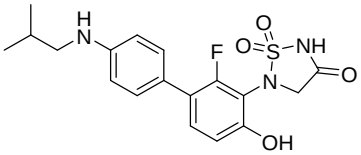
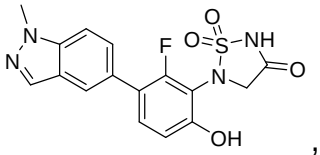
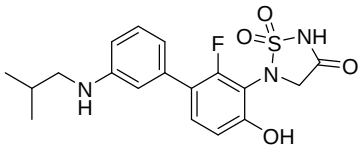
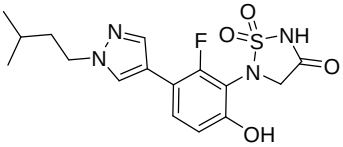
$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{27};

cada R^{27} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$-, $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$, $-CH_2S(O)_2R^{15}$, y $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20f};

------ indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

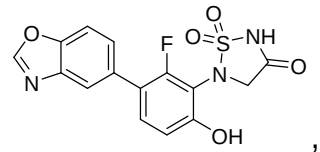
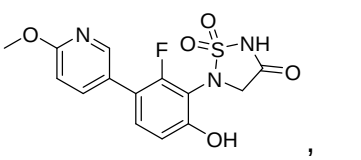
[0462] En un aspecto se proporciona un compuesto seleccionado entre


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
20


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

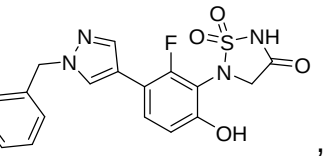
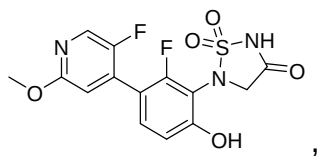
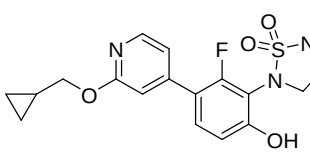
,

,

,

,

,

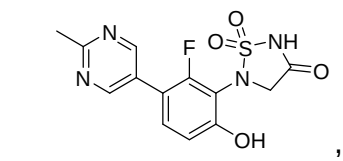
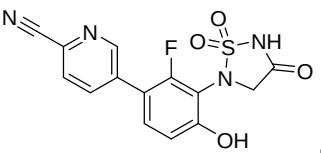
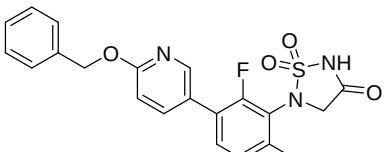
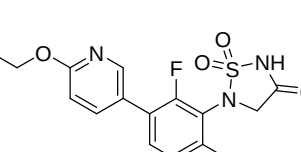
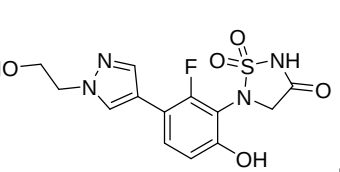
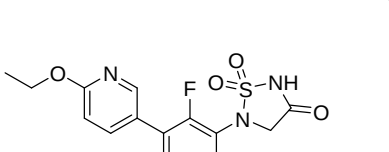
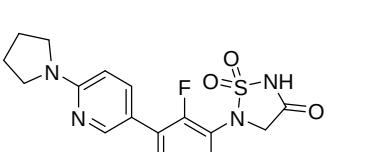
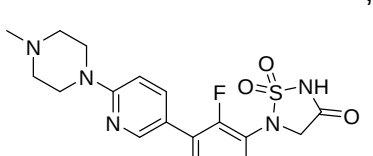
,

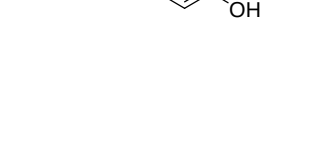
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

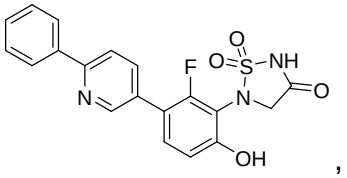
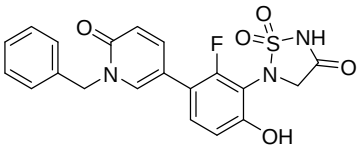
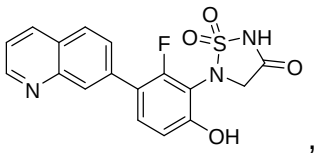
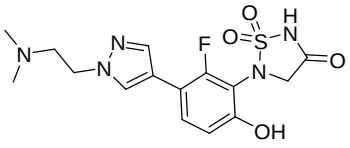
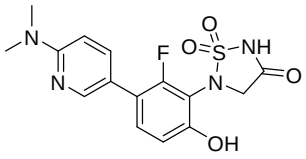
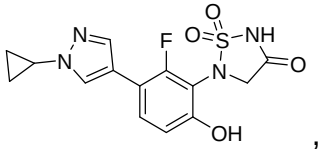
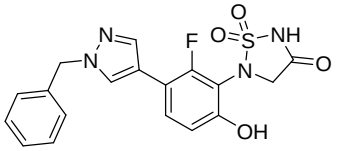
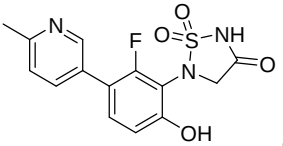
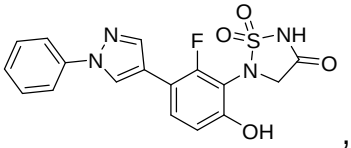
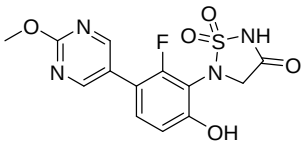
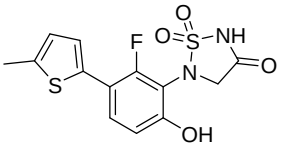
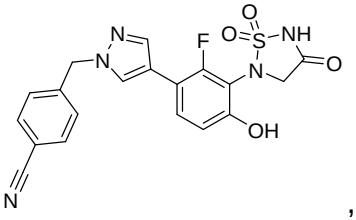
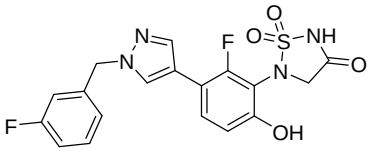
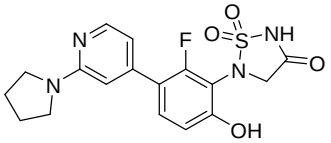
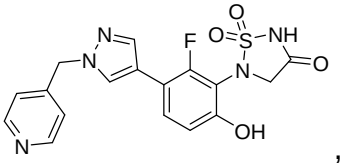
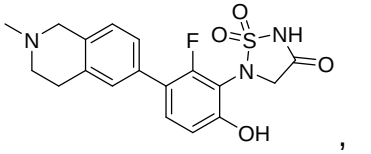
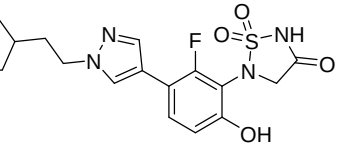
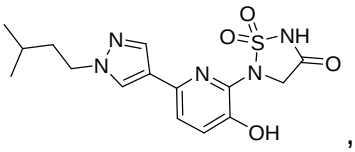
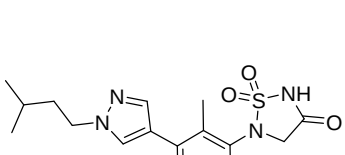
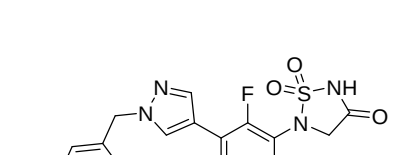
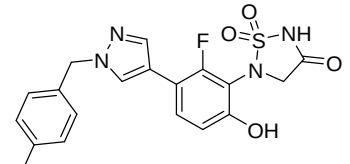
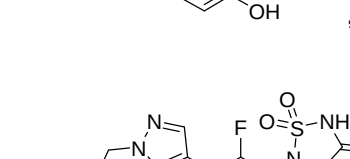
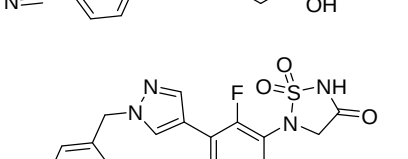
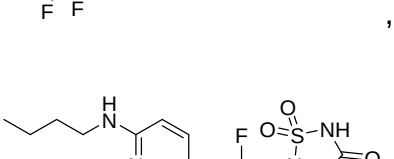
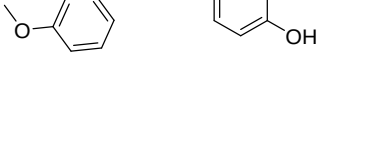
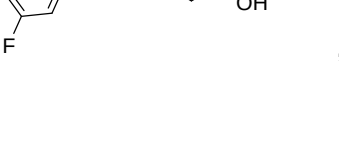
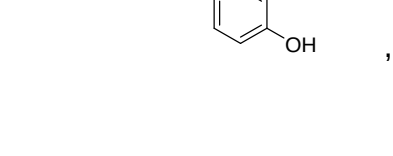
,

,

,

,

,

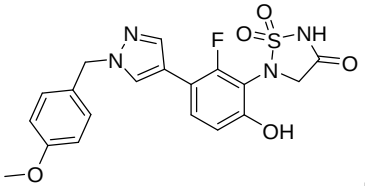
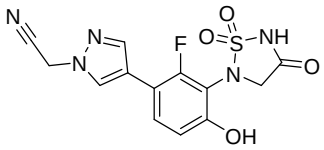
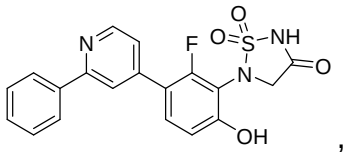
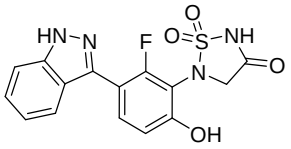
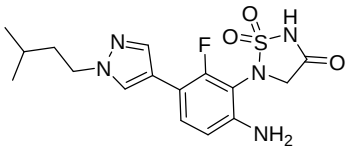
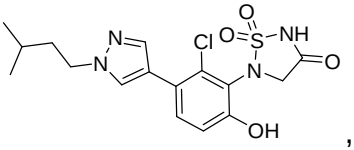
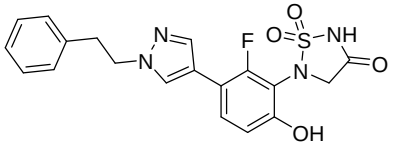
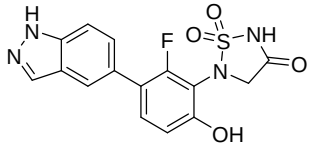
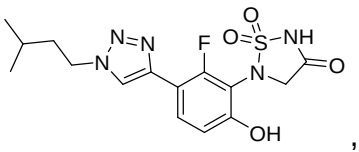
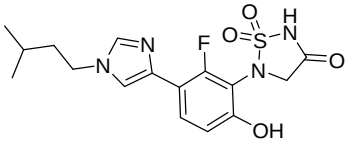
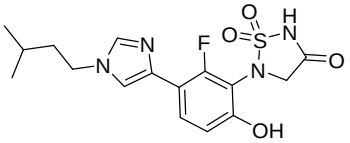
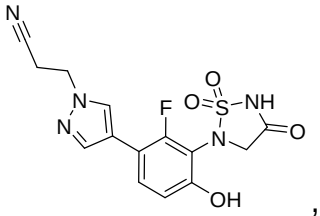
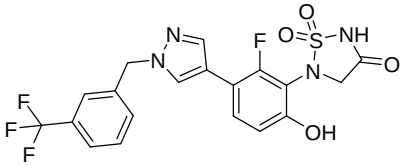
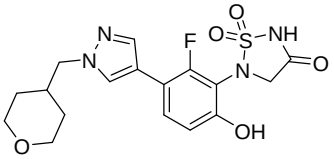
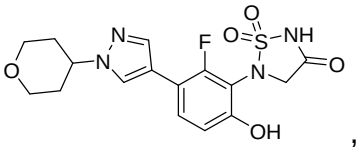
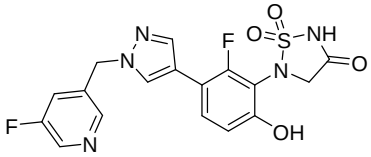
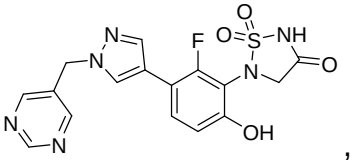
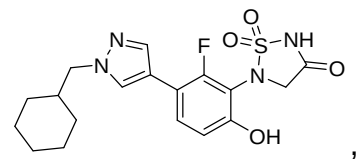
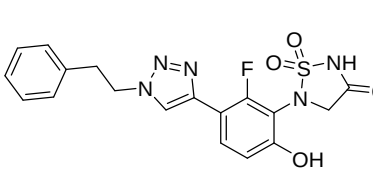
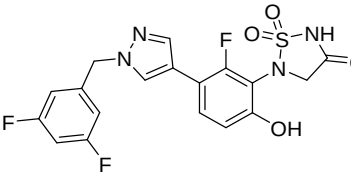
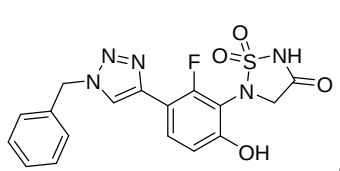
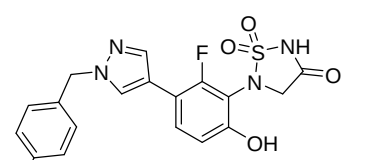
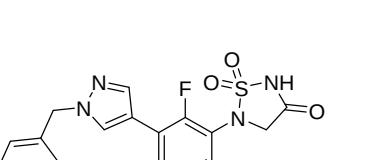
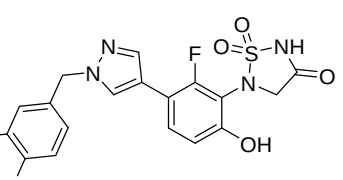
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

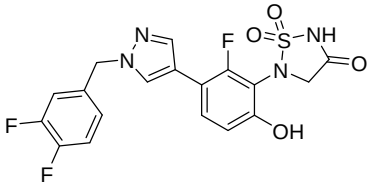
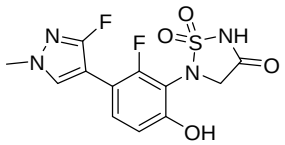
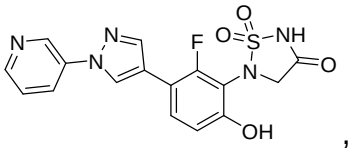
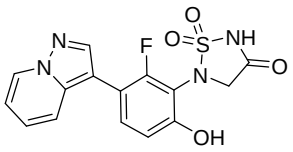
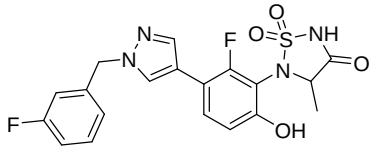
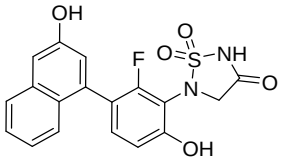
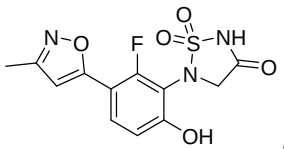
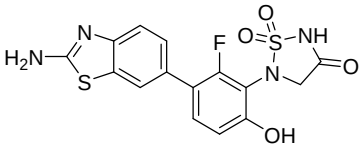
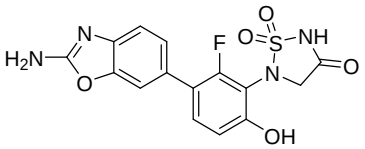
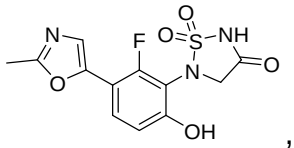
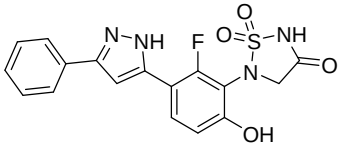
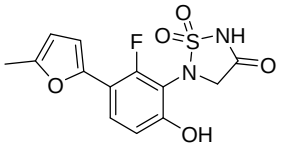
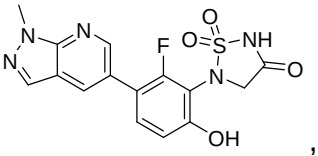
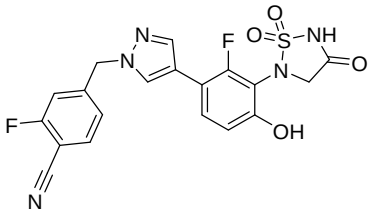
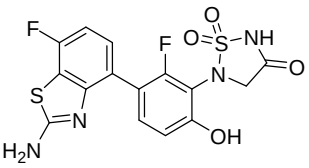
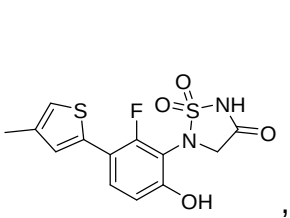
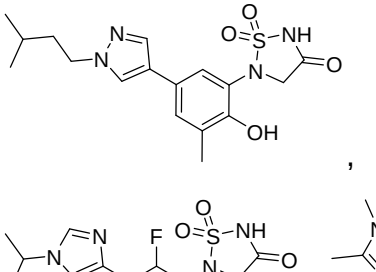
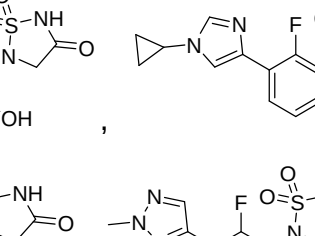
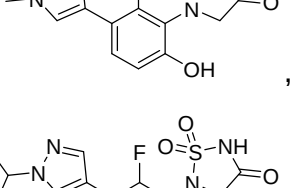
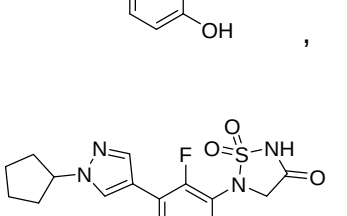
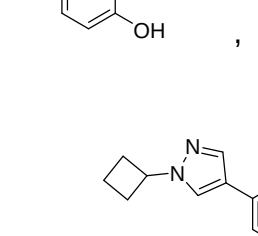
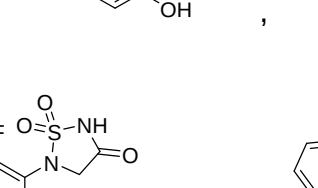
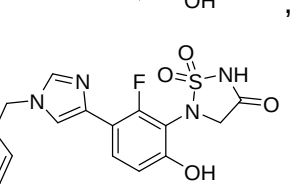
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

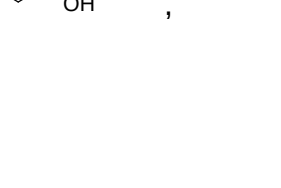
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

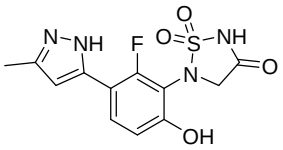
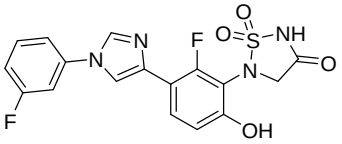
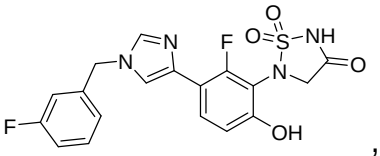
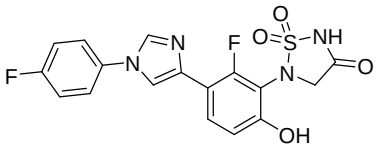
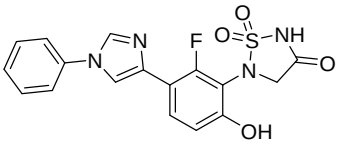
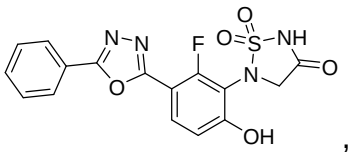
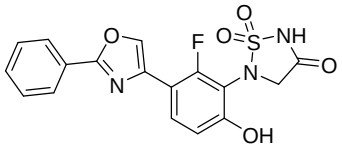
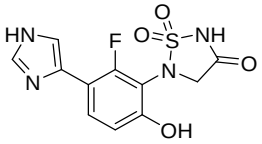
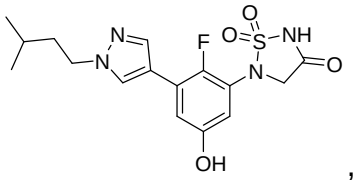
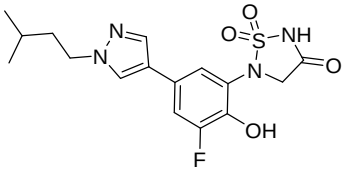
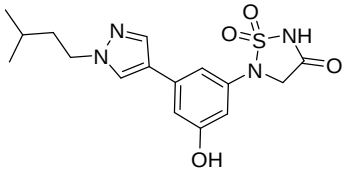
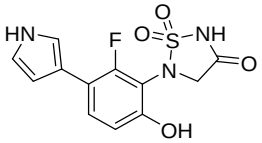
,

,

,

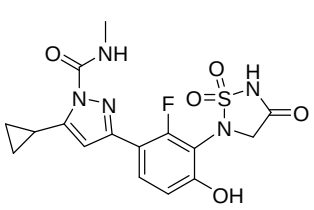
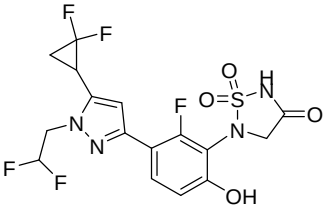
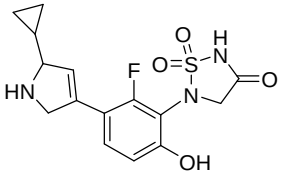
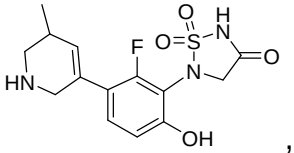
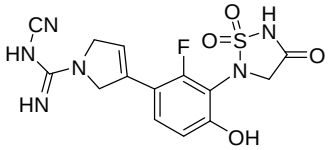
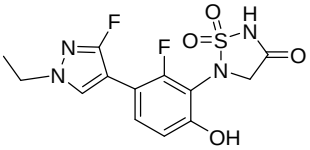
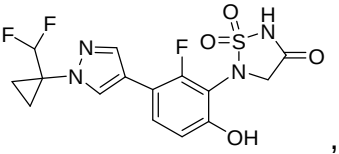
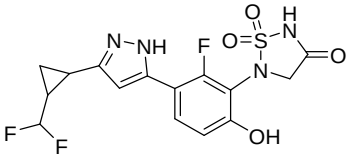
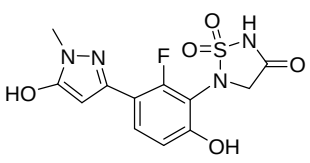
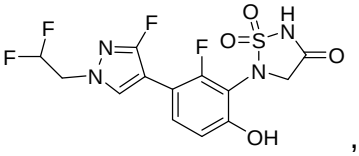
,

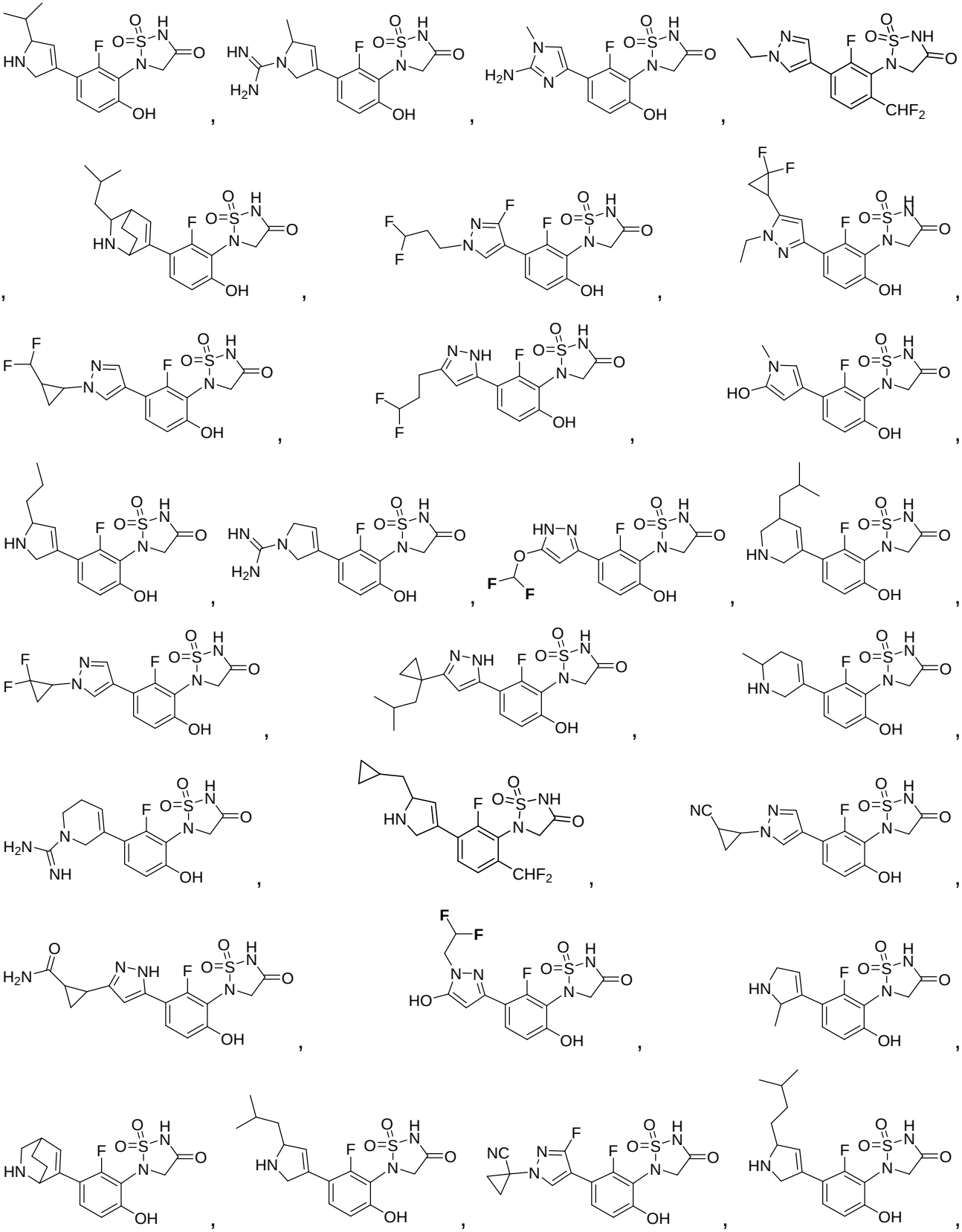
,

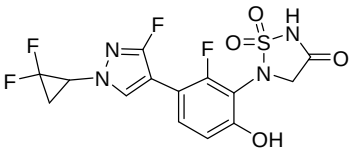
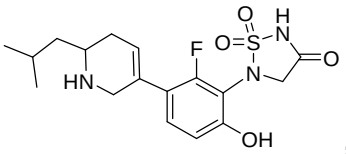
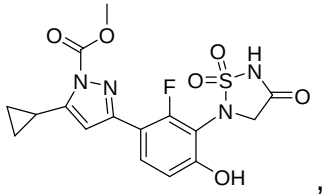
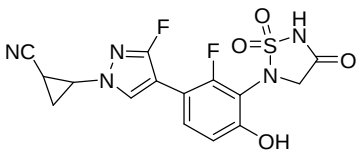
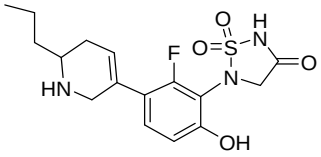
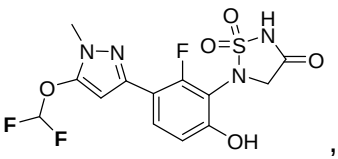
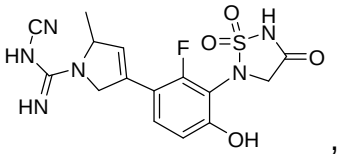
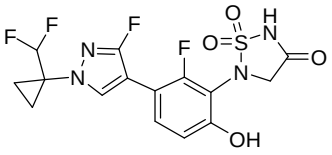
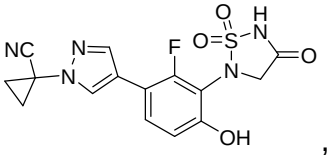
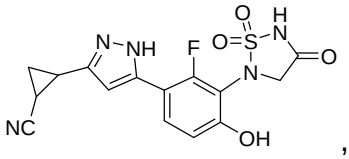
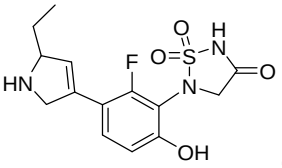
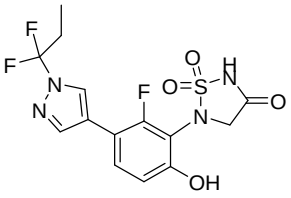
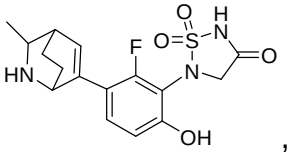
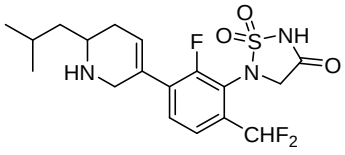
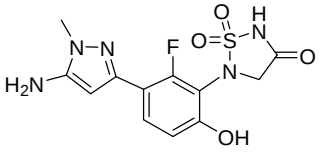
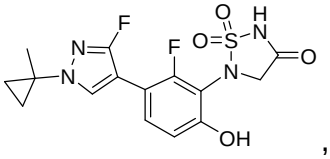
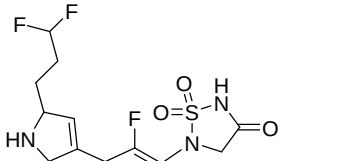
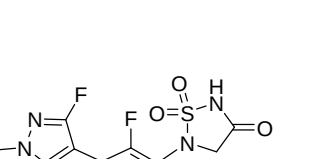
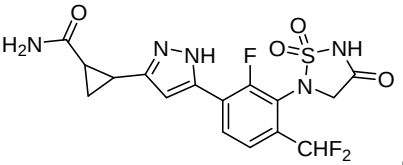
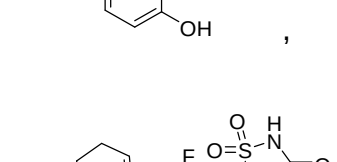
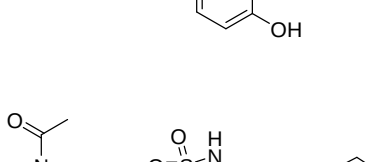
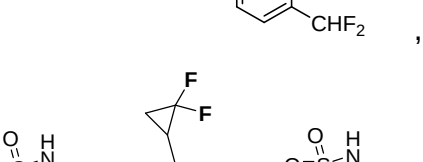
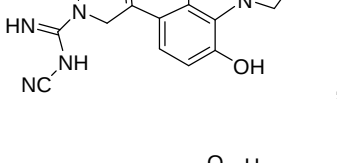
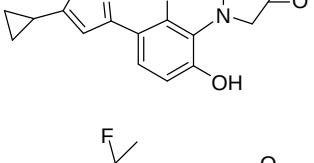
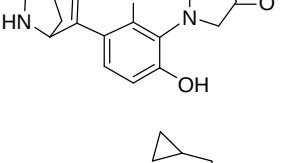
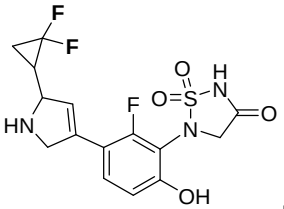
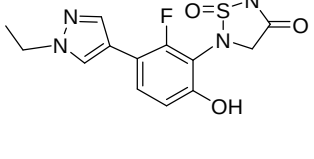
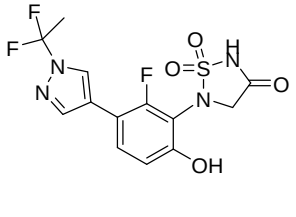
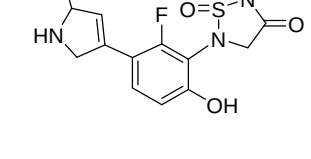
,

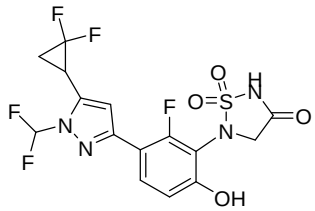
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  , y
 , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[0463] En un aspecto se proporciona un compuesto seleccionado entre

 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,
 ,  ,  ,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y



, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[0464] En un aspecto se proporciona un compuesto que tiene la fórmula A-L^{AB}-B donde A es una forma monovalente de un compuesto descrito en la presente;

L^{AB} es un enlazador covalente unido a A y B; y

B es una forma monovalente de un potenciador de la degradación (es decir, etiqueta de degradación).

[0465] Un "potenciador de la degradación" o "etiqueta de degradación" es un compuesto capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa (por ejemplo, proteína ubiquitina ligasa E3) o un compuesto capaz de unirse a una proteína que es capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa para formar un complejo de proteína capaz de conjugar una proteína ubiquitina con una proteína objetivo. En modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa E3 o un complejo proteico que comprende una proteína ubiquitina ligasa E3. En modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una enzima conjugadora de ubiquitina E2. En modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a un complejo proteico que comprende una enzima conjugadora de ubiquitina E2 y una proteína ubiquitina ligasa E3.

[0466] En modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperones), SCFb-TRCP (complejo de ubiquitina (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP)), b-TRCP (proteína que contiene repeticiones transductoras de b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (complejo/ciclosoma promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-

CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

[0467] En modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 y UFC1.

[0468] En modalidades, el potenciador de la degradación es un compuesto descrito en Ishida y Ciulli, SLAS Discovery 2021, vol. 25(4) 484-502, que se incorpora como referencia en su totalidad para cualquier propósito, por ejemplo VH032, VH101, VH298, talidomida, bestatina, metil bestatina, nutlina, idasanutlin, bardoxolona, bardoxolona metil, indisulam (E7070), E7820, cloroquinoxalina sulfonamida (CQS), nimbolida, KB02, ASTX660, lenalidomida o pomalidomida.

[0469] En modalidades, el potenciador de la degradación es un compuesto descrito en US20180050021, WO2016146985, WO2018189554, WO2018119441, WO2018140809, WO2018119448, WO2018119357, WO2018118598, WO2018102067, WO201898280, WO201889736, WO201881530, WO201871606, WO201864589, WO201852949, WO2017223452, WO2017204445, WO2017197055, WO2017197046, WO2017180417, WO2017176958, WO201711371, WO2018226542, WO2018223909, WO2018189554, WO2016169989, WO2016146985, CN105085620B, CN106543185B, US10040804, US9938302, US10144745, US10145848, US9938264, US9632089, US9821068, US9758522, US9500653, US9765019, US8507488, US8299057, US20180298027, US20180215731, US20170065719, US20170037004, US20160272639, US20150291562, o US20140356322, los cuales se incorporan como referencia en su totalidad para cualquier propósito.

[0470] En modalidades L^{AB} es $-L^{AB1}-L^{AB2}-L^{AB3}-L^{AB4}-L^{AB5}-$;

L^{AB1}, L^{AB2}, L^{AB3}, L^{AB4} y L^{AB5} son independientemente un enlace, -O-, $-N(R^{14})-$, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-S(O)N(R^{14})-$, $-N(R^{14})S(O)-$, -

$N(R^{14})S(O)_2$-, alquileno C_{1-6}, (-O-C alquilo $_{1-6})_z$-, (-alquil C_{1-6}-$O)_{z-}$, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, haloalquileno C_{1-6}, cicloalquileno C_{3-12}, heterocicloalquileno C_{1-11}, arileno C_{6-12} o heteroarileno C_{1-11}, donde alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, haloalquileno C_{1-6}, cicloalquileno C_{3-12}, heterocicloalquileno C_{1-11}, arileno C_{6-12} o heteroarileno C_{1-11} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20j}; donde cada alquilo C_{1-6} de (-O-alquilo $C_{1-6})_z$-y (-alquilo C_{1-6}-$O)_z$- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20j};

z es independientemente un número entero de 0 a 10;

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo -CH_2-C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, heterocicloalquilo -CH_2-C_{2-9}, arilo C_{6-10}, arilo -CH_2-C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20d};

cada R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; o R^{12} y R^{13}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20e};

cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada R^{15} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, heteroarilo C_{1-9}, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^{20f};

cada R^{20d}, R^{20e}, R^{20f} y R^{20j} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9}, heteroarilo C_{1-9}, -OR^{21}, -SR^{21}, -$N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)OR^{22}$, -$C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, -$N(R^{24})C(O)OR^{25}$, -$N(R^{24})C(O)R^{25}$, -$N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, -$C(O)R^{25}$, -$S(O)_2R^{25}$, -$S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, -$OCH_2C(O)OR^{22}$ y -$OC(O)R^{25}$, donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -CH_2-cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, -CH_2-heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, -CH_2-arilo C_{6-10}, -CH_2-heteroarilo C_{1-9} y heteroarilo C_{1-9} están opcionalmente sustituidos con uno, dos

o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)OR^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-OC(O)R^{25}$;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{22} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10}, y heteroarilo C_{1-9};

cada R^{23} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

cada R^{24} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6}; y

cada R^{25} se selecciona de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{2-9}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{1-9}.

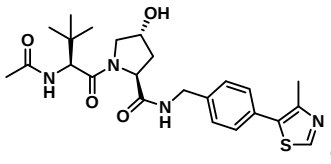
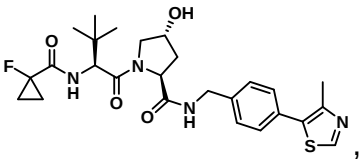
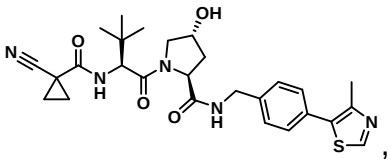
[0471] En modalidades, L^{AB} es $-(O\text{-}C_2\text{alquil})_z$- y z es un número entero de 1 a 10.

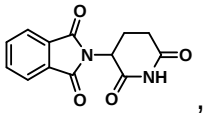
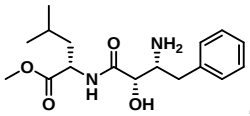
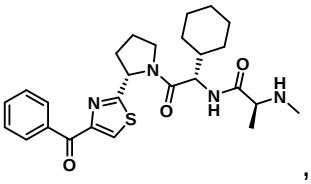
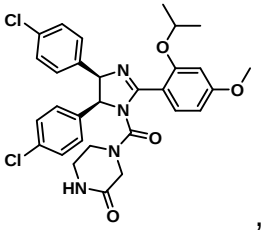
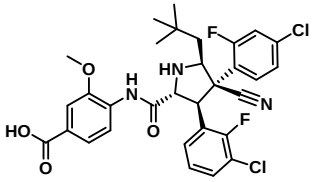
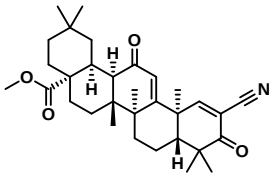
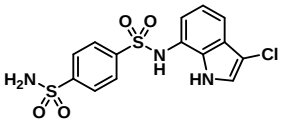
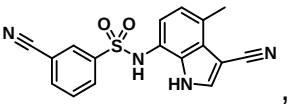
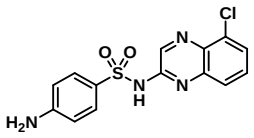
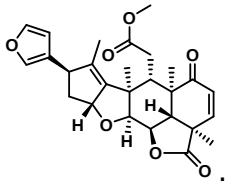
[0472] En modalidades, L^{AB} es $-(C_2\text{alquil-}O\text{-})_z$- y z es un número entero de 1 a 10.

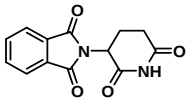
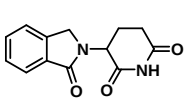
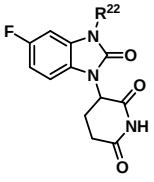
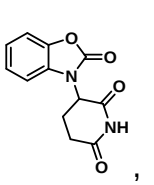
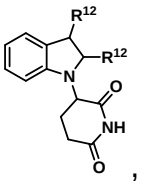
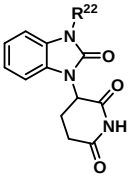
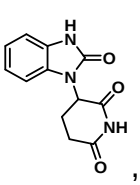
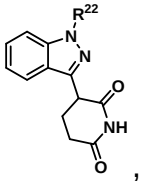
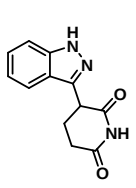
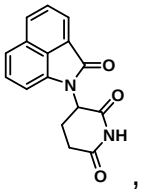
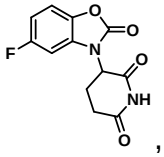
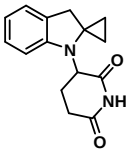
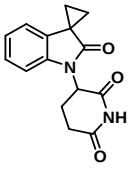
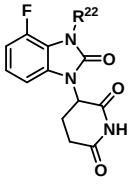
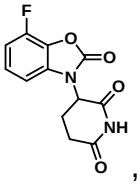
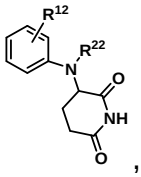
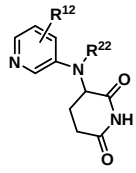
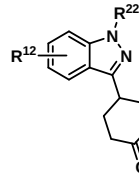
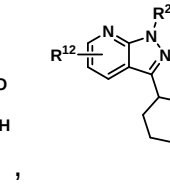
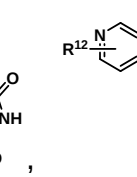
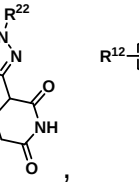
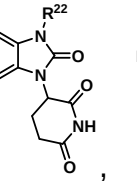
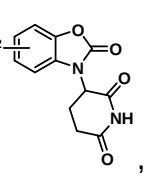
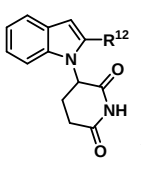
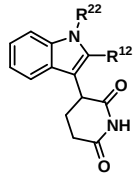
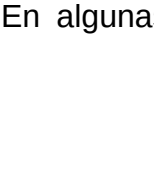
[0473] En modalidades, L^{AB} es $-(CH_2)_{zz1}L^{AB2}(CH_2O)_{zz2}$-, donde L^{AB2} es un enlace, un heterocicloalquileno C_{2-5} o heteroarileno, fenileno, -alquinileno(C_2-C_4), $-SO_2$- o -NH-; y zz1 y zz2 son independientemente un número entero de 0 a 10.

[0474] En modalidades, L^{AB} es $-(CH_2)_{zz1}(CH_2O)_{zz2}$-, donde zz1 y zz2 son cada uno independientemente un número entero de 0 a 10.

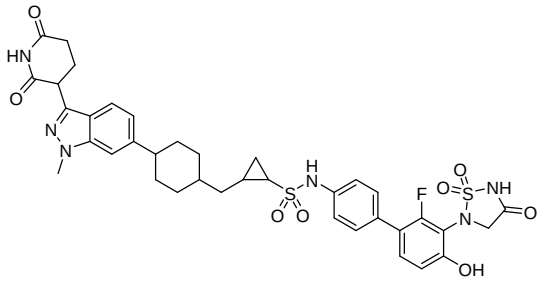
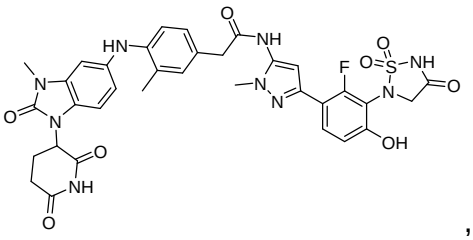
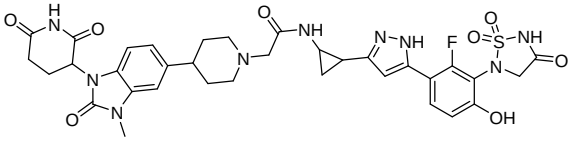
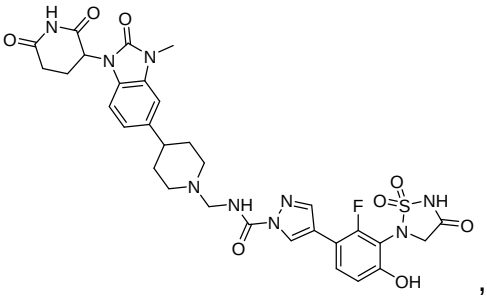
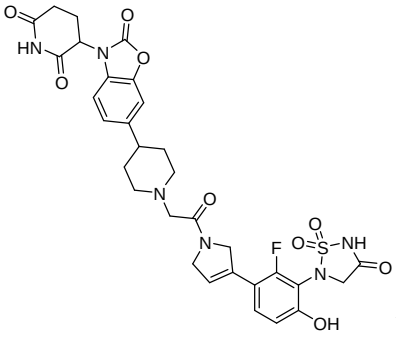
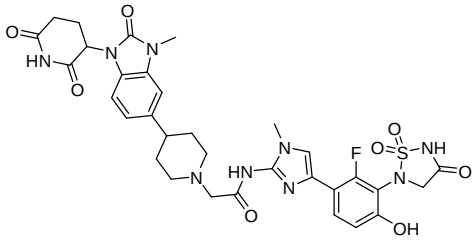
[0475] En modalidades, L^{AB} es un enlazador de PEG (por ejemplo, un enlazador divalente de 1 a 10 subunidades de etilenglicol).

[0476] En modalidades, B es una forma monovalente de un compuesto seleccionado de  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0477] En modalidades, B es una forma monovalente de un compuesto seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  y  .

[0478] En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula A-L^{AB}-B se selecciona

entre  ,  ,  ,  ,  y  , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[0479] Se entenderá que diferentes aspectos de la invención pueden apreciarse individualmente, colectivamente o en combinación entre sí. Varios aspectos de la invención descrita en la presente se pueden aplicar a cualquiera de las aplicaciones particulares descritas en la presente. Las composiciones de materia que incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente en la sección de composición de la presente divulgación se pueden utilizar en la sección de métodos que incluye los métodos de uso y producción divulgados en la presente, o viceversa.

Otras formas de compuestos divulgados en la presente

Isómeros

[0480] Además, 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 enlaces dobles. 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 estos. 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. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o la configuración S. Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las correspondientes mezclas de estas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de un único paso preparativo, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en la presente. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo 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 (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). 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 mediante cromatografía quiral, o preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente puro se recupera luego, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización.

Compuestos etiquetados

[0481] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen en sus formas etiquetadas isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos etiquetados isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la

administración de tales 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 enumerados en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan a los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{l5}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos descritos en la presente y sus sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H) produce determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. En algunas modalidades, los compuestos etiquetados isotópicamente, sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de estos se preparan mediante cualquier método adecuado.

[0482] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se etiquetan por otros medios, incluido, de modo no taxativo, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

[0483] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la

administración de tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

[0484] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de varias 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 haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado y aislando la sal así formada.

Solvatos

[0485] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como solvatos. En algunas modalidades hay métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales solvatos. En la presente se describen adicionalmente métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

[0486] Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y, en algunas modalidades, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en la presente se preparan convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, de modo no taxativo, dioxano, tetrahidrofurano o MeOH. Además, los compuestos proporcionados en la presente existen tanto en forma solvatada como no solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

Síntesis de compuestos

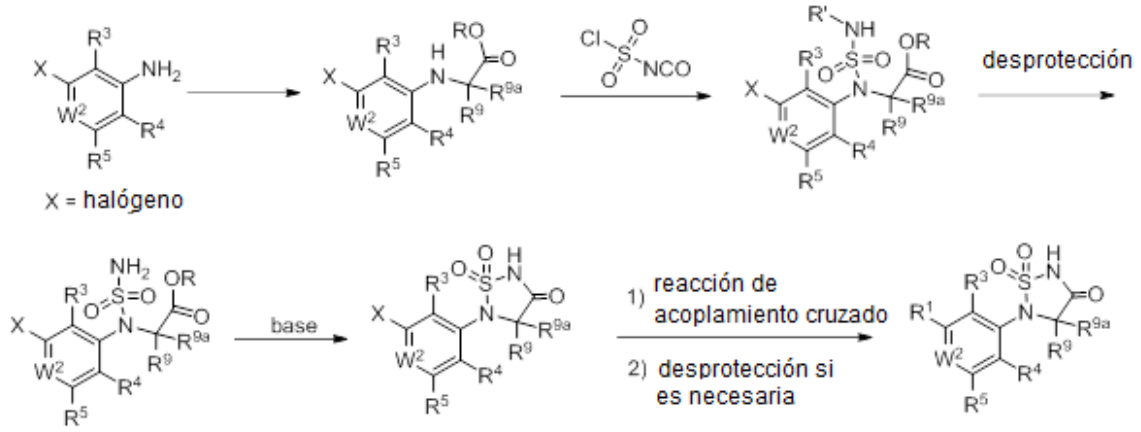
[0487] En algunas modalidades, la síntesis de los compuestos descritos en la presente se logra utilizando medios descritos en la literatura química, utilizando los métodos descritos

en la presente o mediante una combinación de estos. Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción aquí presentadas pueden variar.

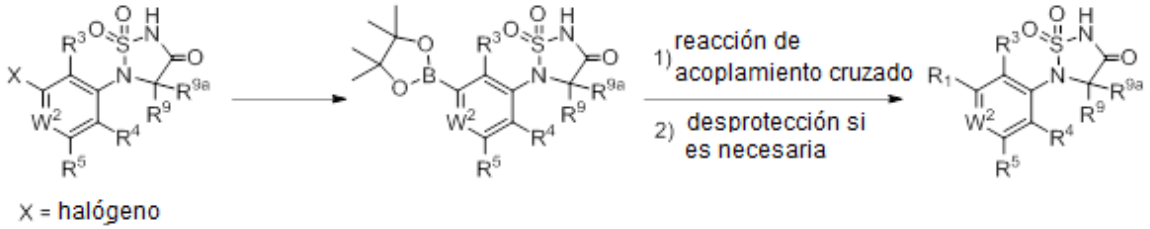
[0488] En otras modalidades, los materiales de partida y los reactivos usados para la síntesis de los compuestos descritos en la presente se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, de modo no taxativo, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) y AcrosOrganics.

[0489] En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente, así como aquellos que se reconocen en el campo, tales como los descritos, por ejemplo, en Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), marzo, Advanced Organic Chemistry,4ª edición, (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry,4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3ª Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan como referencia para tal divulgación). Los métodos generales para la preparación de compuestos como se describe en la presente pueden derivarse de reacciones y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos que se encuentran en las fórmulas como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, se pueden utilizar los siguientes métodos sintéticos.

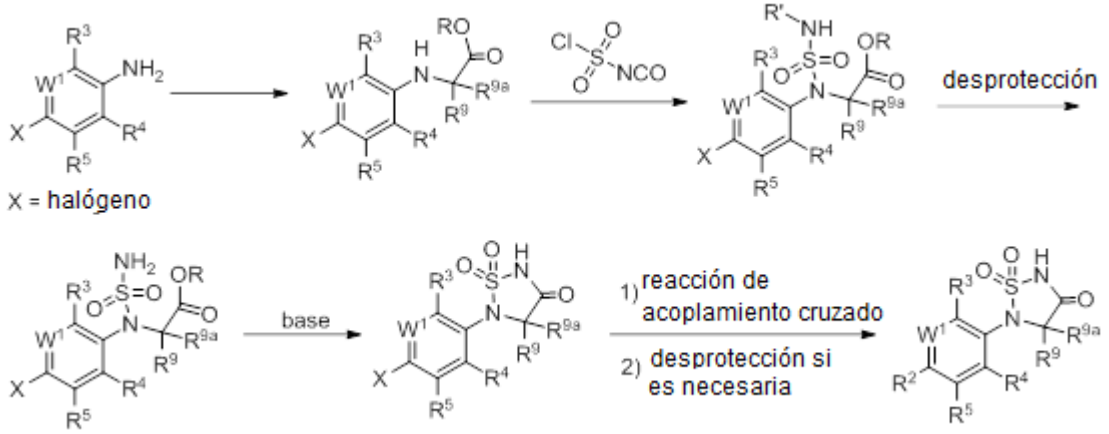
[0490] Método sintético general 1



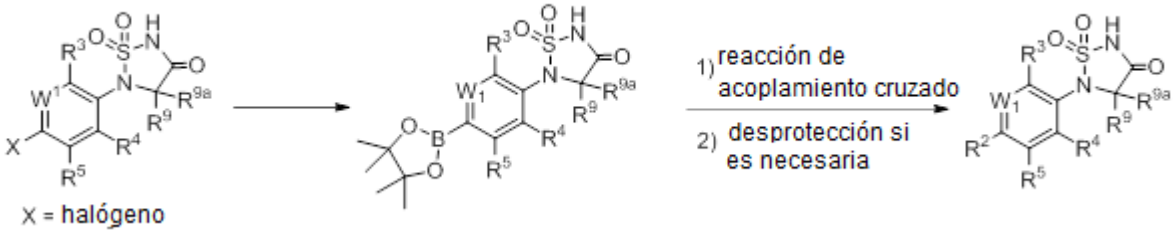
[0491] Método sintético general 2



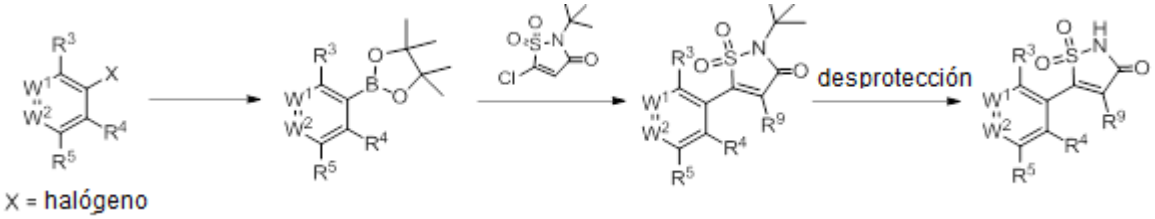
[0492] Método sintético general 3



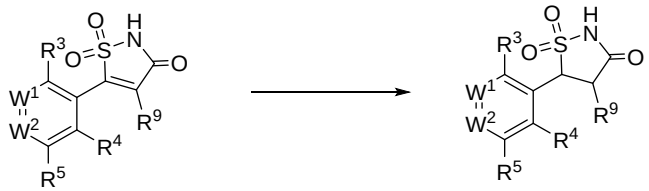
[0493] Método sintético general 4



[0494] Método sintético general 5



[0495] Método sintético general 6



Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

[0496] Los compuestos del compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o una subfórmula de este), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, descrito en la presente se administran a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para su administración para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones. La administración de los compuestos descritos en la presente puede realizarse en cualquier forma farmacológica, incluida una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o una sub -fórmula de estos), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0497] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se administran como una sustancia química pura. En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente se combinan con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable),

excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science y Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª. Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0498] Por consiguiente, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El o los excipientes (o portadores) es aceptable o adecuado si el excipiente es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

[0499] En algunas modalidades, es una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o una subfórmula de este), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[0500] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, los compuestos descritos en la presente se administran solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente puede verse afectada por cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, la administración por vía enteral (que incluye sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vía parenteral (inyección o infusión, que incluye intraarterial, intracardíaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (que incluye epicutánea, dérmica, enema, colirios, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y el trastorno del receptor. Solo a modo de ejemplo, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar localmente en el área que necesita tratamiento, mediante, por ejemplo, infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser mediante inyección directa en el

sitio de un tejido u órgano enfermo.

[0501] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se presentan como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas modalidades, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta.

[0502] Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen tabletas, cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas modalidades, los comprimidos están recubiertos o ranurados y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tal como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como por ejemplo aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas modalidades, se añaden estabilizadores. Los núcleos de grageas están provistos de revestimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que en caso dado pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes

adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0503] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para infusión se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o liofilizados, requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

[0504] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que convierten a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscocidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

[0505] Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por

inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados solubles en pequeñas cantidades, por ejemplo, como una sal soluble en pequeñas cantidades.

Métodos

[0506] Los compuestos descritos en la presente que exhiben actividad anti-PTPN2 incorporan una variedad de utilidades terapéuticas. En un aspecto, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a un sujeto que lo necesita para tratar el cáncer. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 sujeto se administra de manera sistémica y/o transitoria (incluso intermitentemente) al sujeto que lo necesita para tratar uno o más tipos de cáncer, que incluye tumores sólidos y tumores líquidos. En otro aspecto, un inhibidor de PTPN2 en cuestión se usa para potenciar la inmunidad que comprende actividad antitumoral, anticancerígena, actividad de infección antiviral y/o actividad de infección antibacteriana en una célula o un sujeto. Al practicar cualquiera de los métodos en cuestión, un inhibidor de PTPN2 descrito en la presente se puede administrar como un agente único. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se administra en combinación con otro agente como una dosis única o unitaria, o como una dosis separada. En algunas modalidades, el otro agente puede ser una célula, que incluye, de modo no taxativo, una célula linfoide (por ejemplo, que expresa un CAR y/o TCR). En alguna modalidad, el otro agente puede ser un segundo agente que incluye, de modo no taxativo, un agente quimioterapéutico, un agente radioactivo, un agente de molécula pequeña dirigido a un marcador tumoral, un agente de unión al antígeno que se une específicamente a un marcador tumoral, un modulador inmunológico o cualquier otro segundo agente divulgado en la presente.

[0507] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, un inhibidor de PTPN2 en cuestión (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede ser eficaz en uno o más de: estimular y/o prolongar la inmunidad antitumoral (por ejemplo, desestabilizar Tregs, aumentar la función de los linfocitos TCD4+ y CD8+, aumentar el número de linfocitos T de memoria central o la semivida de tales células), inhibir la proliferación de células cancerosas, inhibir la invasión o metástasis de las células cancerosas, destruir

células cancerosas, aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al tratamiento con un segundo agente antitumoral, y reducir la gravedad o incidencia de los síntomas asociados con la presencia de células cancerosas. En algunas modalidades, dicho método comprende administrar a las células cancerosas una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) *in vivo*. En algunas modalidades, la administración se lleva a cabo primero *ex vivo* a una población de células efectoras, seguida de la infusión de células efectoras tratadas con inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en el sujeto como se detalla más adelante.

[0508] En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña puede no efectuar la edición de (i) un gen que codifica PTPN2 o (ii) un gen adicional unido operativamente a PTPN2 (por ejemplo, factor de transcripción, secuencia de intrón, codón de inicio, etc.). Como tal, el gen y/o el gen adicional pueden permanecer iguales tras el tratamiento de una célula con un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede configurarse para unirse a al menos una parte de PTPN2. La molécula pequeña puede exhibir especificidad de unión a PTPN2 en comparación con una o más proteínas tirosina fosfatasas seleccionadas del grupo que consiste en: PTPRA, PTPRB, PTPRC, PTPRD, PTPRE, PTPRF, PTPRG, PTPRH, PTPRJ, PTPRK, PTPRM, PTPRN, PTPRN2, PTPRO, PTPRQ, PTPRR, PTPRS, PTPRT, PTPRU, PTPRV, PTPRZ, PTPN1, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN5, PTPN6, PTPN7, PTPN9, PTPN11, PTPN12, PTPN13, PTPN14, PTPN18, PTPN20, PTPN21, PTPN23, DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP5, DUSP6, DUSP7, DUSP8, DUSP9, DUSP10, DUSP16, MK-STYX, DUSP3, DUSP11, DUSP12, DUSP13Aa, DUSP13Ba, DUSP14, DUSP15, DUSP18, DUSP19, DUSP21, DUSP22, DUSP23, DUSP24, DUSP25, DUSP26, DUSP27b, EPM2A, RNGTT, STYX, SSH1, SSH2, SSH3, PTP4A1, PTP4A2, PTP4A3, CDC14A, CDC14B, CDKN3, PTP9Q22, PTEN, TPIP, TPTE, TNS, TENC1, MTM1, MTMR1, MTMR2, MTMR3, MTMR4, MTMR5, MTMR6, MTMR7, MTMR8, MTMR9, MTMR10, MTMR11, MTMR12, MTMR13, MTMR14, MTMR15, ACP1, CDC25A, CDC25B, CDC25C, EYA1, EYA1, EYA1 y EYA1. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) se une

específicamente a PTPN2 en relación con PTP1B. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) se une tanto a PTPN2 como a PTP1B. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) inhibe selectivamente PTPN2 con respecto a PTP1B. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) inhibe selectivamente tanto a PTPN2 como a PTP1B. En algunos casos, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede exhibir una concentración inhibidora media máxima (es decir, IC_{50}) menor que o igual a alrededor de 10 micromolar (µM), 5 µM, 1 µM, 950 nanomolar (nM), 900 nM, 850 nM, 800 nM, 750 nM, 700 nM, 650 nM, 600 nM, 550 nM, 500 nM, 450 nM, 400 nM, 350 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 150 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,9 nM, 0,8 nM, 0,7 nM, 0,6 nM, 0,5 nM, 0,4 nM, 0,3 nM, 0,2 nM, 0,1 nM, o menos para PTPN2. El inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede presentar una IC_{50} para PTPN2 que es al menos alrededor de 0,1 veces, 0,2 veces, 0,3 veces, 0,4 veces, 0,5 veces, 0,6 veces, 0,7 veces, 0,8 veces, 0,9 veces, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 11 veces, 12 veces, 13 veces, 14 veces, 15 veces, 16 veces, 17 veces, 18 veces, 19 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces o más potente (por ejemplo, la concentración de IC50 es un número menor para PTPN2 que para otro PTP) que la de una o más proteínas tirosina fosfatasas. En diferentes modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede configurarse para unirse al menos a una parte de uno o más sustratos de PTPN2 seleccionados del grupo que consiste en: INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, quinasas de la familia Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, variaciones de estos y combinaciones de estos.

[0509] En algunas modalidades, un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) puede conjugarse con una etiqueta de degradación (es decir, potenciador de la degradación). Una etiqueta de degradación puede configurarse para unirse a un resto de degradación que tiene capacidad para degradar al menos una porción de un resto objetivo que está unido por la etiqueta de degradación. Por ejemplo, el resto

objetivo es PTPN2 o el sustrato de PTPN2. Una etiqueta de degradación puede ser un compuesto biológico o químico, tal como una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, un péptido, un peptidomimético, una proteína (por ejemplo, un anticuerpo), un liposoma o un polinucleótido (por ejemplo, un ARN de interferencia pequeño, un ARN de horquilla corta, microARN, antisentido, aptámero, ribozima, triple hélice). De manera alternativa, una etiqueta de degradación puede ser sintética. En algunos casos, cualquiera de los métodos descritos en la presente puede utilizar una etiqueta de degradación de molécula pequeña, y los ejemplos no taxativos de tal etiqueta de degradación de molécula pequeña pueden incluir, de modo no taxativo, pomalidomida, talidomida, lenalidomida, VHL-1, adamantano, 1-((4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil)nonano, nutlin-3a, RG7112, RG7338, AMG 232, AA-115, bestatina, MV-1, LCL161 y/o análogos de estos. En algunos casos, la etiqueta de degradación puede (i) unirse a un resto de degradación tal como una ubiquitina ligasa (por ejemplo, una ligasa E3 tal como una ligasa E3 de cereblon, una ligasa VHL E3, una ligasa MDM2, una ligasa TRIM21, una ligasa TRIM24, y/o una ligasa IAP) y/o (ii) sirven como un grupo hidrófobo que conduce al plegamiento incorrecto de la proteína del resto objetivo, por ejemplo, PTPN2. El plegamiento incorrecto del resto objetivo puede alterar la actividad del resto objetivo y/o aumentar la probabilidad de degradación del resto objetivo mediante, por ejemplo, un resto de degradación. En algunos casos, se puede conjugar un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a la etiqueta de degradación mediante un enlazador. Los ejemplos de tal enlazador pueden incluir, de modo no taxativo, grupos que contienen carbono acíclico o cíclico saturado o insaturado, etilenglicol, amida, amino, éter, urea, carbamato, aromáticos, heteroaromáticos, heterocíclicos y/o carbonilo con diferentes longitudes. En la publicación de patente estadounidense n.º 2019/0336503 se proporcionan moléculas ilustrativas que comprenden tal etiqueta de degradación y el método de uso de esta, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

[0510] En algunas modalidades, un método de la divulgación proporciona una cantidad eficaz de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). Una dosis eficaz se refiere a una cantidad suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye el tratamiento del cáncer, estimulando o prolongando la inmunidad antitumoral.

También se contempla en los métodos en cuestión el uso de una cantidad subterapéutica de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) para tratar una enfermedad deseada.

[0511] La cantidad del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) administrada puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*) o del sujeto y la afección cancerosa que se está tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del cáncer, la forma de administración y similares.

[0512] En algunos casos, se puede administrar (por ejemplo, administrar sistémicamente) un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a un sujeto en una dosis de al menos alrededor de 0,1 miligramos por kilogramo (mg/kg), 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg /kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg /kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg /kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg o más. En algunos casos, se puede administrar (por ejemplo, administrar sistémicamente) un inhibidor de PTPN2 a un sujeto en una dosis de al menos alrededor de 50 mg/kg, 45 mg/kg, 40 mg/kg, 35 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 19 mg/kg, 18 mg/kg, 17 mg/kg, 16 mg/kg, 15 mg/kg, 14 mg/kg, 13 mg/kg, 12 mg/kg, 11 mg/kg, 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,9 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,1 mg/kg o menos.

[0513] En algunos casos, tras la administración (por ejemplo, administración sistémica), una concentración plasmática media del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en el sujeto puede ser al menos alrededor de 0,1 microgramos por mililitro (µg/ml), 0,2 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,4 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,6 µg/ml, 0,7 µg/ml, 0,8 µg/ml, 0,9 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml, 3 µg/ml, 4 µg/ml, 5 µg/ml, 6 µg/ml, 7 µg/ml, 8 µg/ml, 9 µg/ml, 10 µg/ml, 11 µg/ml, 12 µg/ml, 13 µg/ml, 14 µg/ml, 15 µg/ml, 16 µg/ml, 17 µg/ml, 18 µg/ml, 19 µg/ml, 20 µg/ml, 25 µg/ml, 30 µg/ml, 35 µg/ml, 40 µg/ml, 45 µg/ml, 50 µg/ml o más. En algunos casos, tras la administración (por ejemplo, administración sistémica), una concentración plasmática media del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en el sujeto puede ser como máximo alrededor de 50 µg/ml, 45

µg/ml, 40 µg/ml, 35 µg/ml, 30 µg/ml, 25 µg/ml, 20 µg/ml, 19 µg/ml, 18 µg/ml, 17 µg/ml, 16 µg/ml, 15 µg/ml, 14 µg/ml, 13 µg/ml, 12 µg/ml, 11 µg/ml, 10 µg/ml, 9 µg/ml, 8 µg/ml, 7 µg/ml, 6 µg/ml, 5 µg/ml, 4 µg/ml, 3 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,9 µg/ml, 0,8 µg/ml, 0,7 µg/ml, 0,6 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,4 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,2 µg/ml, 0,1 µg/ml o menos.

[0514] En algunas modalidades, se puede usar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en combinación con otro agente conocido (un segundo agente) o terapia. Se pueden seleccionar ejemplos de tal segundo agente del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, un agente radiactivo, un agente de molécula pequeña dirigido a un marcador tumoral, un agente de unión al antígeno que se une específicamente a un marcador tumoral y un modulador inmunológico. Un modulador inmunológico puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes inmunoestimulantes, agentes bloqueadores inmunológicos de puntos de control y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el segundo agente puede ser un inhibidor del punto de control. En algunos ejemplos, el segundo agente puede ser un inhibidor de PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 y TIGIT. Un inhibidor de PTPN2 puede administrarse como parte de un régimen terapéutico que comprende administrar uno o más segundos agentes (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más segundos agentes), ya sea de forma simultánea o secuencial con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente). Cuando se administra secuencialmente, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede administrar antes, de forma simultánea con o después de uno o más segundos agentes. Cuando se administran de forma simultánea, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y el uno o más segundos agentes pueden administrarse por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo), por una vía diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras se recibe una infusión intravenosa), o como parte de la misma combinación (por ejemplo, una solución que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y uno o más segundos agentes). En algunos ejemplos, se puede usar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en combinación con una terapia celular, que incluye una célula que expresa TFP o CAR (por ejemplo, una célula madre o célula linfoide que expresa TFP

o CAR) descrita en la presente. En otros ejemplos, se puede usar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en combinación con una terapia no basada en células, tal como cirugía, quimioterapia, terapia dirigida (por ejemplo, usando moléculas de fármaco grandes o pequeñas dirigidas a un antígeno tumoral distinto de PTPN2), radiación y similares.

[0515] En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) descrito en la presente se administra a un sujeto en combinación con un inhibidor de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO). IDO es una enzima que cataliza la degradación del aminoácido L-triptófano a quinurenina. Muchos cánceres sobreexpresan IDO, por ejemplo, cáncer de próstata, colorrectal, pancreático, cervical, gástrico, de ovario, de cabeza y de pulmón. Las pDC, los macrófagos y las células dendríticas (DC) pueden expresar IDO. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se ha informado que una disminución del L-triptófano (por ejemplo, catalizada por IDO) da como resultado un medio inmunosupresor al inducir anergia y apoptosis de los linfocitos T. Se cree que el inhibidor de IDO puede mejorar la eficacia de una célula que expresa CAR al disminuir la supresión o muerte de una célula inmunitaria que expresa CAR. Si bien el ensayo clínico que incluyó la combinación de pembrolizumab (un anticuerpo anti-PD1) y epacadostat (un inhibidor de IDO) no alcanzó el punto final deseado, se espera que un inhibidor PTPN2 potencie el efecto terapéutico del inhibidor IDO. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los inhibidores de PTPN2 (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente) desestabilizan la función de los linfocitos T reguladores ya activados, mientras que los inhibidores de IDO previenen la activación de nuevos linfocitos T reguladores. Los inhibidores ilustrativos de IDO que se pueden usar en combinación incluyen, de modo no taxativo,1-metil-triptófano, indoximod (NewLink Genetics) (ver, por ejemplo, los identificadores de ensayos clínicos números NCT01191216; NCT01792050) e INCB024360 (Incyte Corp.) (ver, por ejemplo, lo números de identificador de ensayos clínicos NCT01604889; NCT01685255).

[0516] Los agentes adicionales que se pueden usar en combinación con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) incluyen las diversas categorías y ejemplos de agentes enumerados en la Tabla **1** a continuación.

Tabla 1

Agentes alquilantes	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, altretamina (Hexalen® o hexametilmelamina o HMM), bendamustina, busulfán (Busulfex® o Myleran®), carmustina (BiCNU® o BCNU®), clorambucilo, ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), dacarbazina (DTIC-Dome®), fotemustina, ifosfamida (Ifex®), improsulfán, lomustina (CCNU® o CeeNU®), mecloretamina o mustina (Mustardgen®), melfalán (Alkeran®), nimustina, piposulfán, ranimustina, semustina, estreptozocina (Zanosar®), temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), trofosfamida (Ixoten®) y uramustina o mostaza de uracilo.
Antraciclinas	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, aclarrubicina, amrubicina, daunorrubicina (Daunomycin®), daunorrubicina (liposomal), doxorrubicina (Adriamycin®), doxorrubicina (liposomal), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarubicina y valrubicina.
Antiangiogénico	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, aflibercept, axitinib (Inlyta®), bevacizumab (Avastin®), cabozantinib (Cometriq®), everolimus (Afinitor® o Zortress®), lenalidomida (Revlimid®), pazopanib (Votrient®), ponatinib, ramucirumab (Cyramza®), ranibizumab, regorafenib (Stivarga®), sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®), talidomida (Synovir® o Thalomid®), lapatinib y vandetanib (Caprelsa®)
Antifolatos	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, aminopterina, edatrexato, ácido fólico, GW1843, lometrexol, LY309887, metotrexato, nolatrexed, OSI-7904(L), pemetrexed (Alimta®), pralatrexato, raltitrexed, trimetrexato y ZD9331.
Inhibidores de BCL-2	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ABT-199, ABT-263, ABT-737, miméticos de BH3, gosipol, obatoclax (GX15-070), oblimersen (Genasense®; G3139; Augmerosen®) y venetoclax.
Inhibidores de Bcr-Abl	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, bafetinib (INNO-406), bosutinib (SKI-606), dasatinib (BMS-354825), imatinib

	(STI-571), nilotinib (AMN-107) y ponatinib (AP-24534 o Iclusig®)
Biológicos	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, BCG (TheraCys®), citocinas (como INF-alfa, Aldesleucina, eritropoyetina, GM-CSF, G-CSF), terapia génica (como CT109 o Kymriah®), MAb (como rituximab, alemtuzumab, ipilimumab, bevacizumab, obinutuzumab, brentuximab), virus oncolíticos (como T-VEC o Imlygic®, H101) y vacunas de tratamiento (como sipuleucel-T o Provenge®)
Inhibidores de CDK	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, A-674563, abemaciclib (LY2835219), AT-7519, AZD5438, BMS-265246, BS-181, CYC202 (roscovitina; seliciclib), dinaciclib (SCH-727965), flavopiridol (alvocidib), indirubina, JNJ-7706621, K03861, kenpaullone, LDC000067, LDC4297 (LDC044297), LY2857785, MK-8776 (SCH900776), ML167, MSC2530818, NU6027, olomoucina, ON123300, P276-00, palbociclib (PD-0332991), PHA- 767491, PHA-793887, PHA-848125 (milciclib), purvalanol A, purvalanol B, R547, ribociclib (LEE011), RO-3306, senexin A, SNS-032 (BMS-387032), SU9516, TG003, THZ1, UCN- 01 (7-hidroxistaurosporina; KRX-0601), wogonina y XL413.
Inhibidores de COX-2	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, celecoxib (Celebrex®), etoricoxib, lumiracoxib (Prexige®), parecoxib (Dynastat®), rofecoxib y valdecoxib (Bextra®).
Inhibidores de CTLA-4	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (10D1).
Inhibidores de ADN metiltransferasa	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 1-hidrazinoftalazina, 5,6-dihidro-5-azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, 5-aza-C (5-azacitidina; azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, arabinosil-5-azacitidina, decitabina, disulfiram, doxorrubicina, EGCG, EGX30P, hidralazina, MG98, nanaomicina A, nanaomicina C, procainamida, procaína, psammaplin A, RG108, SGI-1027,

	sinefungina, tioguanina y zebularina.
Inhibidores de ERK	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AG1478, AG99, andrografólido, apigenina, BAY 43-9006, CAY10561, DEL-22379, inhibidor de ERK III, ERK5-IN-1, FR 180204, GDC0994, GDC-0994, GW5074, hipericina, ISIS 5132, KO947, MK-8353 (SCH900353), ML-9, PD169316, PD173074, pluripotin, purvalanol, inhibidor de pirazolilpirrol ERK, SB203580, SC-1, SCH772984, SL327, SP600125, SU4984, ulixertinib (BVD-523, VRT752271), VX-11e (ERK-11e; TCS ERK 11e) y XMD 8-92.
Inhibidores de farnesiltransferasa	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, BMS-214662, CP-609754, DK8G557, FTI-277, L744832, L778123, lonafarnib (Sarasar®; SCH66336), manumicina A y R115777 (Zarnestra®; tipifarnib).
Inhibidores de FLT3	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, besilato de crenolanib (CP-868596-26), gilteritinib (ASP2215), lestaurtinib (CEP-701), midostaurina (Rydapt®, PKC412), pexidartinib (PLX3397), ponatinib (AP24534), quizartinib (AC220), SKLB1028, sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®, SU11248) y XL999.
Inhibidores de HDAC	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 4SC-202, Abexinostat (PCI-24781), apicidina, AR-42, ATRA, Belinostat (PXD101), BG-45, BRD73954, CAY10603, CG200745, Chidamida, CHR-2845, CHR-3996, Citarinostat (ACY-241), CUDC-101, CUDC-907, curcumina, dacinostat (LAQ824), droxinostat, Entinostat (MS-275), FR901228, Givinostat (ITF2357), HBI-8000, HPOB, ITSA-1, Kevetrin, LAQ824, largazol, LMK-235, M344, MC-1568, bishidroxamida del ácido m-carboxicinámico, ME-344, Mocetinostat (MGCD0103), nexturastat A, oxamflatina, Panobinostat (LBH589), pracinostat (SB939), piroxamida, Quisinostat (JNJ-26481585), resminostat (4SC-201), RG2833 (RGFP109), RGFP966, ricolinostat (ACY-

	1215), romidepsina (FK228; depsipéptido), romidepsina (Istodax), santacruzamato A (CAY10683), SB939, SBHA, scriptaid, sulforafano, tacedinalina (CI994) PCI-34051, tasquinimod, TMP-195, TMP-269, trapoxina A, tricostatina A, tubacina, tubastatina A, ácido valproico (como valproato de magnesio) y vorinostat (SAHA).
Inhibidores de señalización de erizo	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AY 9944, BMS-833923 (XL139), GANT58, GANT61, HPI-4, JK184 , LEQ 506, PF-04449913, SANT-1, SANT-2, sonidegib (LDE-225; Odomzo®), TAK-441 y vismodegib (IPI-926; Erivedge®)
Inhibidores de HIF	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 2-metoxiestradiol, bortezomib, camptotecina, echinomicina, ENMD-1198, miltefosina, perifosina, romidepsina y temsirolimus.
Terapias hormonales	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 4(5)-imidazoles, 4-hidroxitamoxifeno, aminoglutetimida, anastrozol (Arimidex®), acetato de bicalutamida y megestrol, dietilestilbestrol, estrace, exemestano (Aromasin®), fluoximesterona, flutamida, fulvestrant (Faslodex®), goserelina (Zoladex®), keoxifeno, letrozol (Femara®), leuprorelina, LY 117018, acetato de medroxiprogesterona, nilutamida, octreotida, onapristona, fosfato de poliestradiol, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, toremifeno (Fareston®) y trioxifeno.
Inhibidores de MEK	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AR-119/RDEA119 (BAY 869766), arctigenina, ARRY-438162, AS-701173, AS-701255, AS703026, AZD6244 (ARRY-142886), AZD8330 (ARRY-704), binimetinib (MEK162), CI-1040 (PD184352), E6201, GDC-0623, GDC-0973 (XL518; cobimetinib), hipotemicina, PD0325901, PD0325901, PD181461, PD98059, pimasertib, refametinib, RO09-2210, RO4927350, RO4987655, RO5068760, RO5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib (GSK1120212), U0126 y WX-554.

Inhibidores mitóticos	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, colchicina, glaziovianina A, griseofulvina, podofilotoxina, taxanos, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.
Inhibidores de mTOR: cantidad que mejora el sistema inmunológico y que normalmente está por debajo de la dosis terapéutica	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ABT578, AZD2014, AZD8055, BEZ235, CC-223, everolimus (RAD001), GSK2126458, INK128 (MLN-0128), Ku-0063794, LY294002, NVP-BEZ235, OSI-027, PI-103, PP242, rapamicina (Sirolimus®), ridaforolimus (Deforolimus®; AP-23573), temsirolimus (CCI-779) y XL765.
Inhibidores de multicinasa	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AT9283, dasatinib, lestaurtinib, midostaurina (Rydapt®), motesanib, neratinib (HKI-272), nilotinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib y XL184.
Mostazas nitrogenadas	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, bendamustina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, mustina, novembiquina, fenetesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo y uramustina.
Inhibidores de la síntesis de ADN.	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 3,4-dihidroxibencilamina, 5-fluorodesoxiuridina, cladribina, citarabina, daunorrubicina, etopósido, flutarabina, hidroxiurea, idarrubicina, metotrexato, mitoxantrona y pralatrexato.
Inhibidores de PD-1	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AMP-224, AMP-514, atezolizumab (RG7446; MPDL3280A), BMS-936559, durvalumab, MAB005, MDX-1106, MEDI4736, MSB0010718C (A09-246-2), nivolumab (BMS936558), pembrolizumab (Lambrolizumab®; MK-3475; KEYTRUDA®) y pidilizumab (CT-011).

	Anticuerpos anti PD-1: los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ABCAM® (AB137132), AFFYMETRIX EBIOSCIENCE (J105; J116; M1H4), Amplimmune (AMP 514), avelumab (Bavencio®) y BIOLEGEND® (EH12.2H7). ; RMPI-14).
Inhibidores de RAF	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, AZ 628, CCT196969, CEP-32496, dabrafenib (GSK2118436), encorafenib (LGX818), GDC-0879, GW5074, LY3009120, MLN2480, NVP-BHG712, PLX-4720, PLX-7904, RAF265, RO5126766 (CH5126766), SB590885, tosilato de sorafenib, TAK-632, vemurafenib (PLX4032; RG7204) y ZM 336372
Inhibidores de RAS	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, deltarasina, lonafarnib, reolisina, salirasib, siG12D LODER, SML-8-73-1 y tipifarnib.
Otros	Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ácido 5-aminolevulínico, afatinib, alectinib, altretamina, anticuerpos anti-CD3 y/o anti-CD33 (por ejemplo, visilizumab, gemtuzumab, AMG330), anticuerpos antiproliferativos, aprepitant, trióxido de arsénico, benzodopa, modificadores de la respuesta biológica, bisfosfonatos (como ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, zoledrónico), bleomicina, blinatumomab (AMG103; Blincyto®), brigatinib (Alunbrig®), buserelina, cabazitaxel, carbocuona, ceritinib, crizotinib, dactinomicina, degarelix, denosumab, dexametasona, difluorometilornitina (DFMO), dronabinol, enasidenib (AG-221), epotilona A o B, eribulina, erlotinib, gefitinib, agonistas de gonadorelina, granisetrón, inhibidores de la heparanasa, inhibidores de la histona desacetilasa, histrelina, ibrutinib, inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), ixabepilona, lenvatinib, leuprolida, levoleucovorina, inhibidores de metaloproteinasas de matriz (como marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, AAJ996),

	inhibidores de metionina aminopeptidasa, meturedopa, mitomicina, mitotano, nabilona, necitumumab, niraparib (Zejula®), olaparib (AZD-2281; Lynparza®), osimertinib (Tagrisso®), palonosetrón, panitumumab, pertuzumab, porfímero sódico, revlimid, talidomida, tipiracilo, trabectedina, trastuzumab, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolomelamina y uredopa.

[0517] En modalidades, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, inhibidor de PTPN2) se puede administrar solo o en combinación o junto con otra terapia u otro agente. Por "combinación" se entiende que incluye (a) formular una composición en cuestión que contiene un compuesto en cuestión (es decir, el compuesto descrito en la presente) junto con otro agente, y (b) usar la composición en cuestión separada del otro agente como un régimen de tratamiento general. Por "conjunción" se entiende que otra terapia o agente se administra de forma simultánea, de forma simultánea o secuencialmente con una composición en cuestión que comprende un compuesto descrito en la presente, sin límites de tiempo específicos, donde dicha administración conjuntiva proporciona un efecto terapéutico.

[0518] En alguna modalidad, un método de tratamiento en cuestión (por ejemplo, un método que incluye un compuesto descrito en la presente) se combina con cirugía, terapia celular, quimioterapia, radiación y/o agentes inmunosupresores. Además, las composiciones de la presente divulgación (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anticancerígenos, agentes antialérgicos, agentes antinauseosos (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, inmunoestimulantes, agentes inmunomoduladores y combinaciones de estos.

[0519] En una modalidad, un método de tratamiento en cuestión (por ejemplo, un método que incluye un compuesto descrito en la presente) se combina con un agente quimioterapéutico.

[0520] Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen una antraciclina (por ejemplo, doxorrubicina (por ejemplo, doxorrubicina liposomal)), un alcaloide de la vinca (por

ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), un agente alquilante (por ejemplo, ciclofosfamida, decarbazina, melfalán, ifosfamida, temozolomida), un anticuerpo de células inmunitarias (por ejemplo, alemtuzamab, gemtuzumab, rituximab, ofatumumab, tositumomab, brentuximab), un antimetabolito (incluidos, por ejemplo, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina desaminasa (por ejemplo, fludarabina)), un agonista de la proteína relacionada con el TNFR inducida por glucocorticoides de TNFR (GITR), un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, aclacinomicina A, gliotoxina o bortezomib), un inmunomodulador como la talidomida o un derivado de la talidomida (por ejemplo, lenalidomida). Los agentes quimioterapéuticos adicionales contemplados para su uso en combinación incluyen busulfán (Myleran®), inyección de busulfán (Busulfex®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), inyección de liposomas de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, clorhidrato de doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), hidroxiurea (Hydrea ®), idarrubicina (Idamycin®), mitoxantrona (Novantrone®), gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), inyección de busulfán (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, gemcitabina (difluorodesoxicitidina), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), fénix (Yttrium90/ MX-DTPA), pentostatina, polifeprosán 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

[0521] Los agentes anticancerígenos de particular interés para combinaciones con un

compuesto de la presente invención incluyen: antraciclinas; agentes alquilantes; antimetabolitos; fármacos que inhiben la fosfatasa calcineurina dependiente de calcio o la quinasa p70S6 FK506) o inhiben la quinasa p70S6; inhibidores de mTOR; inmunomoduladores; antraciclinas; alcaloides de vinca; inhibidores de proteosomas; agonistas de GITR; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; un inhibidor de la quinasa CDK4; un inhibidor de BTK; un inhibidor de la quinasa MKN; un inhibidor de la quinasa DGK; o un virus oncolítico.

[0522] Los antimetabolitos ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina desaminasa): metotrexato (Rheumatrex®, Trexall®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®, Fluoroplex®), floxuridina (FUDF®), citarabina (Cytosar -U®, Tarabine PFS), 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®)), 6-tioguanina (Tioguanine Tabloid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), pentostatina (Nipent®), pemetrexed (Alimta®), raltitrexed (Tomudex ®), cladribina (Leustatin®), clofarabina (Clofarex®, Clolar®), azacitidina (Vidaza®), decitabina y gemcitabina (Gemzar®). Los antimetabolitos preferidos incluyen citarabina, clofarabina y fludarabina.

[0523] Los agentes alquilantes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrógeno Mustard®, Uracillost ®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalán (Alkeran®), clorambucilo (Leukeran®), pipobromán (Amedel®, Vercyte®), trietilenmelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilentiofosforamina, temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busulfán (Busilvex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) y dacarbazina (DTIC-Dome®). Agentes alquilantes ilustrativos adicionales incluyen, de modo no taxativo,oxaliplatino (Eloxatin®); temozolomida (Temodar® y Temodal®); dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®); melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza de fenilalanina, Alkeran®); altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); carmustina (BiCNU®); bendamustina (Treanda®) busulfán (Busulfex® y Myleran®); carboplatino (Paraplatin®); lomustina

(también conocida como CCNU, CeeNU®); cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); clorambucilo (Leukeran®); ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); altretamina (también conocida como hexametilmelexamina (HMM), Hexalen®) ifosfamida (Ifex®); prednumustina; procarbazina (Matulane®); mecloretamina (también conocida como mostaza nitrogenada, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, Mustargen®); estreptozocina (Zanosar®); tiotepa (también conocida como tiofosfamida, TESPA y TSPA, Thioplex®); ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y HCl de bendamustina (Treanda®).

[0524] En un aspecto, las composiciones proporcionadas en la presente se pueden administrar en combinación con radioterapia tal como radiación. La radiación de todo el cuerpo se puede administrar a 12 Gy. Una dosis de radiación puede comprender una dosis acumulativa de 12 Gy para todo el cuerpo, incluidos los tejidos sanos. Una dosis de radiación puede comprender de 5 Gy a 20 Gy. Una dosis de radiación puede ser 5 Gy, 6 Gy, 7 Gy, 8 Gy, 9 Gy, 10 Gy, 11 Gy, 12, Gy, 13 Gy, 14 Gy, 15 Gy, 16 Gy, 17 Gy, 18 Gy, 19 Gy, o hasta 20 Gy. La radiación puede ser radiación de todo el cuerpo o radiación de cuerpo parcial. En el caso de que la radiación sea radiación de todo el cuerpo, puede ser uniforme o no uniforme. Por ejemplo, cuando la radiación puede no ser uniforme, las regiones más estrechas de un cuerpo, como el cuello, pueden recibir una dosis más alta que las regiones más anchas, como las caderas.

[0525] Cuando sea deseable, se puede utilizar un agente inmunosupresor junto con un método de tratamiento en cuestión. Los agentes inmunosupresores ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos u otros agentes inmunoablativos tales como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, muromonab, otelixizumab) u otras terapias con anticuerpos, citotoxina, fludarabina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micofenólico, esteroides, FR901228, citocinas e irradiación, vacuna peptídica y cualquier combinación de estos. De acuerdo con el tema actualmente divulgado, los diversos métodos descritos anteriormente pueden comprender administrar al menos un agente inmunomodulador. En determinadas modalidades, el al menos un agente inmunomodulador se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunoestimuladores, agentes de bloqueo inmunológico de puntos de

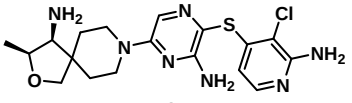
control (por ejemplo, agentes de bloqueo o inhibidores de genes de puntos de control inmunológico, tales como, por ejemplo, PD-1, PD-L1, CTLA-4, IDO, TIM3, LAG3, TIGIT, BTLA, VISTA, ICOS, KIR y CD39), agentes de radioterapia, agentes de quimioterapia y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes inmunoestimuladores se seleccionan del grupo que consiste en IL-12, un anticuerpo monoclonal coestimulador agonista y combinaciones de estos. En una modalidad, el agente inmunoestimulador es IL-12. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal coestimulador agonista se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-4-lBB (por ejemplo, urelumab, PF-05082566), un anticuerpo anti-OX40 (pogalizumab, tavolixizumab, PF-04518600), un anti-anticuerpo ICOS (BMS986226, MEDI-570, GSK3359609, JTX-2011) y combinaciones de estos. En una modalidad, el anticuerpo monoclonal coestimulador agonista es un anticuerpo anti-4-1 BB. En algunas modalidades, los agentes de bloqueo inmunológico del punto de control se seleccionan del grupo que consiste en anticuerpos anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559), anticuerpos anti-CTLA-4 (por ejemplo, tremelimumab, ipilimumab), anti-anticuerpos PD-1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab), anticuerpos anti-LAG3 (por ejemplo, C9B7W, 410C9), anticuerpos anti-B7-H3 (por ejemplo, DS-5573a), anticuerpos anti-TIM3 (por ejemplo, F38-2E2), y combinaciones de estos. En una modalidad, el agente de bloqueo inmunológico del punto de control es un anticuerpo anti-PD-L1.En algunos casos, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse a un sujeto junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después) un trasplante de médula ósea, terapia ablativa de linfocitos T utilizando agentes quimioterapéuticos tales como, fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida, o anticuerpos tales como OKT3 o CAMPATH. En algunos casos, las células expandidas pueden administrarse antes o después de la cirugía. De manera alternativa, las composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden administrar con inmunoestimulantes. Los inmunoestimulantes pueden ser vacunas, agentes estimulantes de colonias, interferones, interleucinas, virus, antígenos, agentes coestimulantes, agentes inmunogénicos, inmunomoduladores o agentes inmunoterapéuticos. Un inmunoestimulante puede ser una citocina tal como una interleucina. Se pueden introducir una o más citocinas con las células modificadas proporcionadas en la presente. Las citocinas se pueden utilizar para estimular la función

de los linfocitos T modificados (incluidos los linfocitos T citotóxicos específicos de tumores transferidos adoptivamente) para expandirse dentro de un microambiente tumoral. En algunos casos, se puede usar IL-2 para facilitar la expansión de las células modificadas descritas en la presente. También se pueden emplear citocinas tales como IL-15. También se pueden utilizar otras citocinas relevantes en el campo de la inmunoterapia, tales como IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 o cualquier combinación de estas. Una interleucina puede ser IL-2 o aldesleucina. Aldesleucina se puede administrar en dosis bajas o altas. Un régimen de dosis altas de aldesleucina puede implicar la administración de aldesleucina por vía intravenosa cada 8 horas, según la tolerancia, hasta alrededor de 14 dosis de alrededor de 0,037 mg/kg (600.000 UI/kg). Se puede administrar un inmunoestimulante (por ejemplo, aldesleucina) dentro de las 24 horas posteriores a la administración celular. Se puede administrar un inmunoestimulante (por ejemplo, aldesleucina) como una infusión durante alrededor de 15 minutos alrededor de cada 8 horas durante hasta alrededor de 4 días después de una infusión celular. Se puede administrar un inmunoestimulante (por ejemplo, aldesleucina) en una dosis de alrededor de 100.000 UI/kg, 200.000 UI/kg, 300.000 UI/kg, 400.000 UI/kg, 500.000 UI/kg, 600.000 UI/kg, 700.000 UI/kg. 800.000 UI/kg, 900.000 UI/kg o hasta alrededor de 1.000.000 UI/kg. En algunos casos, la aldesleucina se puede administrar en dosis de alrededor de 100.000 UI/kg a 300.000 UI/kg, de 300.000 UI/kg a 500.000 UI/kg, de 500.000 UI/kg a 700.000 UI/kg, de 700.000 UI/kg a alrededor de 1.000.000 UI/kg.

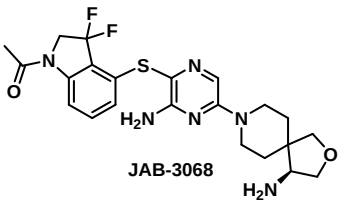
[0526] En algunas otras modalidades, cualquiera de los compuestos en la presente que sea capaz de modular una proteína PTPN2 puede administrarse en combinación o junto con uno o más agentes farmacológicamente activos, que incluye, de modo no taxativo: (1) un inhibidor de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2) o de mutantes de estos (por ejemplo, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib); (2) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o de mutantes de estos (por ejemplo, afatinib, erlotinib, gefitinib) lapatinib, cetuximab, panitumumab, osimertinib, olmutinib, EGF-816); (3) un agente inmunoterapéutico (por ejemplo, agentes de bloqueo inmunitario en puntos de control, como se indica en la presente); (4) un taxano (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel); (5) un antimetabolito (por ejemplo, antifolatos como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina como 5-fluorouracilo (5-FU), ribonucleósidos y análogos de

desoxirribonucleósidos, capecitabina y gemcitabina, purina y análogos de la adenosina como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina); (6) un inhibidor de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 y/o de mutantes de estos (por ejemplo, nintedanib); (7) un inhibidor de la cinasa mitótica (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, como, por ejemplo, palbociclib, ribociclib, abemaciclib); (8) un fármaco antiangiogénico (por ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF, como, por ejemplo, bevacizumab); (9) un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, epipofilotoxinas como, por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona); (10) un compuesto que contiene platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); (11) un inhibidor de ALK y/o de mutantes de este (por ejemplo, crizotinib, alectinib, entrectinib, brigatinib); (12) un inhibidor de c-MET y/o de mutantes de este (por ejemplo, K252a, SU11274, PHA665752, PF2341066); (13) un inhibidor de BCR-ABL y/o de mutantes de este (por ejemplo, imatinib, dasatinib, nilotinib); (14) un inhibidor de ErbB2 (Her2) y/o agentes inhibidores de este (por ejemplo, afatinib, lapatinib, trastuzumab, pertuzumab); (15) un inhibidor de AXL y/o de mutantes de este (por ejemplo, R428, amuvatinib, XL-880); (16) un inhibidor de NTRK1 y/o de mutantes de este (por ejemplo, Merestinib); (17) un inhibidor de RET y/o de mutantes de este (por ejemplo, BLU-667, Lenvatinib); (18) un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o de mutantes de este (RAF-709, LY-3009120); (19) un inhibidor de ERK y/o de mutantes de este (por ejemplo, ulixertinib); (20) un inhibidor de MDM2 (por ejemplo, HDM-201, NVP-CGM097, RG-71 12, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115); (21) un inhibidor de mTOR (por ejemplo, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus); (22) un inhibidor de BET (por ejemplo, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-06 10, olionon, RVX-208, ABBC-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645); (23) un inhibidor de IGF1/2 y/o de IGF1-R (por ejemplo, xentuzumab, MEDI-573); (24) un inhibidor de CDK9 (por ejemplo, DRB, flavopiridol, CR8, AZD 5438, puranol B, AT7519, dinaciclib, SNS-032); (25) un inhibidor de farnesil transferasa (por ejemplo, tipifarnib); (26) un inhibidor de la vía SHIP que incluye el inhibidor de SHIP2 (por ejemplo, 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazina-2-amina), así como inhibidores de SHIP1; (27) un inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib); (28) un inhibidor de JAK (por ejemplo,tofacitinib); (29) un inhibidor de PARP (por ejemplo, Olaparib, Rucaparib, Niraparib, Talazoparib), (30) un

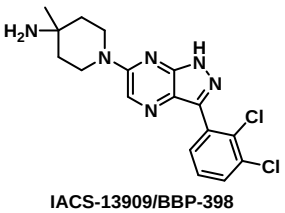
inhibidor de BTK (por ejemplo, Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib), (31) un inhibidor de ROS1 (por ejemplo, entrectinib), (32) un inhibidor de FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl o AKT, o (33) un inhibidor del mutante KrasG12C (por ejemplo, que incluye, de modo no taxativo, AMG510, MRTX849 y cualquier inhibidor covalente que se una al residuo de cisteína 12 de Kras, las estructuras de estos compuestos son de conocimiento público) (por ejemplo, un inhibidor de Ras G12C tal como se describe en US20180334454, US20190144444, US20150239900, US10246424, US20180086753, WO2018143315, WO2018206539, WO20191107519, WO2019141250, WO2019150305, US9862701, US20170197945, US20180086753, US10144724, US20190055211, US20190092767, US20180127396, US20180273523, US10280172, US20180319775, US20180273515, US20180282307, US20180282308, WO2019051291, WO2019213526, WO2019213516, WO2019217691, WO2019241157, WO2019217307, WO2020047192, WO2017087528, WO2018218070, WO2018218069, WO2018218071, WO2020027083, WO2020027084, WO2019215203, WO2019155399, WO2020035031, WO2014160200, WO2018195349, WO2018112240, WO2019204442, WO2019204449, WO2019104505, WO2016179558, WO2016176338, o patentes y solicitudes relacionadas, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad), (34) un inhibidor SHC (por ejemplo, PP2, AID371185), (35) un inhibidor GAB (por ejemplo, GAB-0001), (36) un inhibidor GRB, (37) un inhibidor de la PI-3 quinasa (por ejemplo, Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Alpelisib, Taselisib, Perifosina, Buparlamentsib, Umbralisib, NVP-BEZ235-AN), (38) un inhibidor MARPK, (39) CDK4/6 (por ejemplo, palbociclib, ribociclib, abemaciclib), o (40) un inhibidor MAPK (por ejemplo, VX-745, VX-702, RO-4402257, SCIO-469, BIRB-796, SD-0006, PH-797804, AMG-548, LY2228820, SB-681323, GW-856553, RWJ67657, BCT-197), o (41) un inhibidor de la vía SHP que incluye el inhibidor SHP2 (por ejemplo, 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina, RMC-4630, ERAS-601,



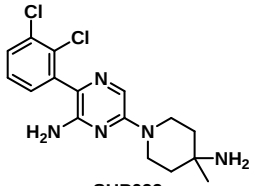
TNO155,



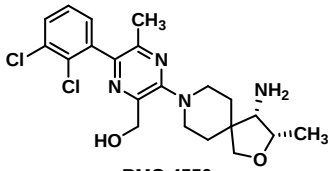
JAB-3068,



IACS-13909/BBP-398,



SHP099



RMC-4550

y , así como inhibidores SHP1; o (42) un inhibidor de un mutantes Kras (por ejemplo, Kras G12D que incluye un compuesto descrito en WO2021041671, WO2021107160, WO2021091967, WO2021142252, WO2021150613, WO2021211864, WO2021118877, WO2021081212, WO2021108683, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D, KRas G13C, o KRas G13V). En algunas modalidades, cualquiera de los compuestos de la presente que es capaz de inhibir una proteína PTPN2 se puede administrar en combinación o junto con uno o más agentes bloqueadores inmunitarios de punto de control (por ejemplo, anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, anticuerpo anti-CLTA-4).

[0527] En modalidades, un compuesto descrito en la presente se puede administrar en combinación o junto con un inhibidor de SOS (por ejemplo, SOS1), incluido un compuesto descrito en WO2021173524, WO2021203768, WO2020180770, WO2020180768, WO2021092115, WO2018172250, WO2019201848, WO2018115380, WO2019122129, o WO2021127429; todos los cuales se incorporan a la presente mediante referencia para cualquier propósito.

[0528] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar (por ejemplo, administrar sistémicamente) un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto, para potenciar de ese modo la inmunidad del sujeto.

[0529] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende (por ejemplo, transitoriamente) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 in vivo en una célula del sujeto, para potenciar de ese modo la inmunidad del sujeto.

[0530] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende (a) seleccionar el sujeto, donde una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2; y (b) regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en una célula del sujeto, para potenciar de este modo la inmunidad del sujeto.

[0531] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende (a) administrar una célula linfoide al sujeto, donde la célula linfoide comprende (i) una secuencia del receptor quimérico de linfocitos T (TCR) que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno; y (b) administrar por separado un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto, para potenciar de este modo la inmunidad del sujeto.

[0532] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de una célula, que comprende (a) poner en contacto la célula con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente); y (b) introducir en la célula (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérico (TCR) que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhibe unión específica a un antígeno, para potenciar de ese modo la inmunidad de la célula, donde (a) se realiza antes o de forma simultánea con (b), para potenciar de ese modo la inmunidad de la célula.

[0533] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la eficacia o reducir los efectos secundarios de una terapia celular para un sujeto que la necesita, que comprende (a) administrar al sujeto una célula que comprende una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de señalización intracelular se requiere mínimamente para la activación del CAR tras la unión a un antígeno; y (b) administrar un inhibidor de PTNP2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a dicho sujeto antes, de forma simultánea o después de (a).

[0534] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la eficacia o reducir los efectos secundarios de una terapia celular para un sujeto que la necesita, que comprende (a) administrar al sujeto una cantidad subterapéutica de una célula que comprende una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, y (b) administrar un inhibidor PTNP2 (por ejemplo, el compuesto descrito

en la presente) a dicho sujeto antes, de forma simultánea o después de (a).

[0535] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, se puede administrar (por ejemplo, administrar sistémicamente) al sujeto una célula o una pluralidad de tales células. En algunos casos, la célula puede ser una célula linfoide que comprende ópticamente (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérico (TCR) que codifica una proteína de fusión de receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhibe unión específica a un antígeno. En algunos casos, la célula puede administrarse (por ejemplo, administrarse sistémicamente) al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después de) o de forma simultánea con la administración (por ejemplo, administración sistémica) de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto. La célula puede haber sido puesta en contacto previamente con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). De manera alternativa, es posible que la célula no se ponga en contacto o no sea necesario con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) antes de la administración de la célula al sujeto.

[0536] En algunas modalidades, (i) la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricas y/o (ii) la secuencia CAR se pueden introducir en la célula directamente (por ejemplo, a través de una solución que comprende (i) la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricas y/o (ii) la secuencia CAR), por medios químicos (por ejemplo, a través de uno o más portadores tales como liposomas para la administración de una o más secuencias de ácido nucleico que comprenden (i) la secuencia quimérica del receptor de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR secuencia), y/o medios virales (por ejemplo, cuando se administra una o más secuencias de ácido nucleico que comprenden (i) la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricas y/o (ii) la secuencia CAR). Para los medios virales, la una o más secuencias de ácido nucleico pueden introducirse en un cromosoma de la célula, tal como un cromosoma nuclear y/o un cromosoma mitocondrial. En otras modalidades, la una o más secuencias de ácido nucleico pueden no ser introducidas o no es necesario introducirlas en el cromosoma de la célula y, como tales, introducirse en la célula como una molécula epicromosómica (por ejemplo, una molécula de ácido nucleico lineal o circular). En algunas modalidades, la célula puede ser una célula linfoide.

[0537] Después de la introducción, (i) la secuencia quimérica del receptor de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR pueden persistir en la célula durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días , 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses, 3 años, 4 años, 5 años o más, o cualquier tiempo intermedio. Después de la introducción, (i) la secuencia quimérica del receptor de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR pueden persistir en la célula durante como máximo 5 años, 4 años, 3 años, 24 meses, 23 meses, 22 meses, 21 meses, 20 meses, 19 meses, 18 meses, 17 meses, 16 meses, 15 meses, 14 meses, 13 meses, 12 meses, 11 meses, 10 meses, 9 meses, 8 meses, 7 meses, 6 meses, 5 meses , 4 meses, 3 meses, 2 meses, 31 días, 30 días, 29 días, 28 días, 27 días, 26 días, 25 días, 24 días, 23 días, 22 días, 21 días, 20 días, 19 días, 18 días, 17 días, 16 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, 1 día, o menos, o cualquier tiempo intermedio.

[0538] En algunas modalidades, la introducción en la célula (i) de la secuencia quimérica del receptor de linfocitos T y/o (ii) de la secuencia CAR se puede realizar de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o de forma simultánea con el contacto de la célula con un inhibidorde PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente). Cuando se introduce secuencialmente, la introducción de (i) la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricos y/o (ii) la secuencia CAR y el contacto con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede realizar por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en la misma ubicación; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo), o por una vía diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras se recibe una infusión intravenosa). Cuando se introducen de forma simultánea, por ejemplo, una primera composición que comprende (i) la secuencia quimérica del receptor de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR y una segunda composición que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede ser parte de la misma composición (por ejemplo, el mismo medio de condición o un

régimen terapéutico).

[0539] Poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), ya sea de forma sistémica y/o transitoria, como se describe en la presente divulgación, puede reducir la señalización de PTPN2 mediante la reducción de la actividad de PTPN2 o la expresión de PTPN2 en la célula. Por ejemplo, la célula se puede cultivar en un medio adecuado, en el que se introduce un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) durante un período de tiempo suficiente para efectuar tal reducción (o inhibición). Dependiendo de la elección del tipo de inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente), la etapa de contacto puede efectuarse mediante contacto físico directo, presión (por ejemplo, cambiando la forma de la célula mediante compresión), medios químicos (por ejemplo, liposomas para administración de inhibidores de PTPN2 basados en ácido nucleico), o medios virales (por ejemplo, cuando se administran inhibidores de PTPN2 basados en ARNhC, ARNip o CRISPR). El inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede introducir directamente en una célula linfoide en cuestión *ex vivo* o *in vitro*. En algunas modalidades, la célula puede estar en un sujeto, y el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede administrarse (por ejemplo, administrarse sistémicamente) al sujeto para que entre en contacto con la célula *in vivo*. Tras tal administración, al menos una porción del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede entrar en contacto con una célula (por ejemplo, una célula linfoide, una célula cancerosa o tumoral, etc.) del sujeto in vivo. Se puede administrar una composición (por ejemplo, un régimen terapéutico) que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a un sitio objetivo que comprende la célula (por ejemplo, la célula puede ser parte del sistema vascular o linfático del sujeto, o un tejido de interés localizado o tumor). De manera alternativa o adicional, la composición que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede administrar a un sitio diferente al sitio objetivo. Tras tal administración, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede dirigirse al sitio objetivo o a la célula mediante difusión o mediante un medio tal como un fluido corporal (por ejemplo, sangre).

[0540] Cuando se pone en contacto una célula (por ejemplo, una célula linfoide) con el

inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) ex vivo, la célula se puede tratar con una composición (por ejemplo, una solución) que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) durante al menos 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6 minutos, 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 60 minutos, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 24 horas, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más, o cualquier tiempo intermedio. La célula puede tratarse con la composición que comprende el inhibidor de PTPN2 durante como máximo 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses, 31 días, 30 días, 29 días, 28 días, 27 días, 26 días, 25 días. , 24 días, 23 días, 22 días, 21 días, 20 días, 19 días, 18 días, 17 días, 16 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 24 horas, 23 horas, 22 horas, 21 horas, 20 horas, 19 horas, 18 horas, 17 horas, 16 horas, 15 horas, 14 horas, 13 horas, 12 horas, 11 horas, 10 horas, 9 horas, 8 horas, 7 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 60 minutos, 50 minutos, 40 minutos, 30 minutos, 20 minutos , 10 minutos, 9 minutos, 8 minutos, 7 minutos, 6 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos, 1 minuto o menos, o cualquier tiempo intermedio. Durante el período de contacto, la célula puede someterse a un inhibidor de PTPN2 adicional (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) (por ejemplo, para compensar una semivida limitada del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en medios de cultivo). De manera alternativa, durante el período de contacto, la célula no puede someterse a ningún inhibidor de PTPN2 adicional (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0541] Un proceso de poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) (por ejemplo, tratar la célula con una composición que comprende el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente)) se puede realizar al menos 1, 2, 3, 4 , 5 o más veces. En otras modalidades, tal proceso se puede realizar como máximo 5, 4, 3, 2 o 1 vez.

[0542] En algunas modalidades, la célula proporcionada en la presente puede retener la

expresión o actividad de PTPN2 antes de poner en contacto (por ejemplo, in vivo o ex vivo) la célula con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunos casos, cualquiera de los métodos descritos en la presente puede implicar evaluar la expresión o actividad de PTPN2 en la célula antes de poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunos ejemplos, la célula puede no presentar ninguna pérdida de expresión o actividad de PTPN2, en comparación con la presente en una muestra de control, derivada de, por ejemplo, otra célula del mismo origen de la célula o una progenie de la célula. En otros ejemplos, la célula puede exhibir un nivel de expresión o actividad de PTPN2 que es al menos alrededor de 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % , 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o más del presente en una muestra de control, derivado de, por ejemplo, otra célula del mismo origen de la célula o una descendencia de la célula. En algunos ejemplos, el nivel de ARNm de PTPN2, el nivel de ADNc o el nivel de polipéptido de PTPN2 expresado en la célula puede ser de al menos alrededor de 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % , 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o más del presente en una muestra de control, derivado de, por ejemplo, otra célula del mismo origen de la célula o una descendencia de la célula. En otros ejemplos, la célula puede exhibir un nivel de actividad de PTPN2 (por ejemplo, un grado de desfosforilación de un sustrato objetivo) que es al menos alrededor de 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % , 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o más del presente en una muestra de control, derivado de, por ejemplo, otra célula del mismo origen de la célula o una descendencia de la célula. En otros ejemplos, una cantidad de nivel de ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2 dentro de una fuente de la célula (por ejemplo, de un plasma de un sujeto de quien/del cual se obtuvo o derivó la célula) puede ser indicativo de un nivel de expresión de PTPN2 en la célula. Como tal, la cantidad de nivel de ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2 dentro de una fuente de la célula puede ser al menos alrededor de 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %,

7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o más del presente en una muestra de control, por ejemplo, otro sujeto sano que no comprende o no está no se sospecha que tenga una afección/enfermedad de interés.

[0543] Para cualquier célula que se administre a un sujeto que lo necesite, ya sea habiendo sido tratada o sin haber sido tratada con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), como se proporciona en la presente divulgación, la célula puede ser autóloga o alogénica para el sujeto. La célula puede haberse obtenido del sujeto y haberse tratado ex vivo (por ejemplo, poniéndose en contacto con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), diseñada para expresar (i) el TFG y/o (ii) el CAR, etc.) antes de la administración. De manera alternativa, la célula puede ser una progenie de una célula obtenida del sujeto y la progenie puede haber sido tratada ex vivo (por ejemplo, poniéndose en contacto con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), diseñada para expresar (i) el TFG y/o (ii) el CAR, etc.) antes de la administración. En una alternativa diferente, la célula puede ser una progenie de una célula obtenida del sujeto, y la progenie puede administrarse al sujeto sin ninguna ingeniería o modificación de esta. En otras modalidades, la célula puede ser heteróloga del sujeto. En algunos ejemplos, la célula puede ser una célula alogénica, derivada, por ejemplo, de otro sujeto humano.

[0544] Cualquiera de los métodos en cuestión divulgados en la presente puede comprender además la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después de) o concurrentemente con la administración de una célula (por ejemplo, una célula linfoide) al sujeto. En algunas modalidades, la célula puede haber estado al menos en contacto previamente con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y, opcionalmente, expresar la TFP y/o el CAR. En otras modalidades, la célula puede no haber estado en contacto previamente con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y, opcionalmente, expresar la TFP y/o el CAR. Cuando se introducen secuencialmente, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula pueden administrarse por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo

tiempo), o por separado por una vía diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras se recibe una infusión intravenosa). Cuando se introducen de forma simultánea, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula pueden ser, por ejemplo, parte de la misma composición (por ejemplo, el mismo medio de acondicionamiento o un régimen terapéutico).

[0545] Cualquiera de los métodos en cuestión divulgados en la presente puede comprender además la administración de una célula linfoide al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después de) o concurrentemente con la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto. La célula linfoide puede comprender opcionalmente (i) la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricos y/o (ii) la secuencia CAR. Cuando se introducen secuencialmente, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula linfoide pueden administrarse por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo), o por una vía diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras se recibe una infusión intravenosa). Cuando se introducen de forma simultánea, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula pueden ser, por ejemplo, parte de la misma composición (por ejemplo, el mismo medio de acondicionamiento o un régimen terapéutico). Como se describe en otra parte de la presente divulgación, al sujeto al que se le administra un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede retener, antes de la administración del inhibidor de PTPN2, la expresión o actividad de PTPN2 en las células del sujeto, tales como células linfoides (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos NK, células HKGY y linfocitos B), células cancerosas o células tumorales.

[0546] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, la selección del sujeto puede basarse en uno o más umbrales de un nivel de expresión o actividad de PTPN2 en las células del sujeto, tales como células linfoides que incluyen, de modo no taxativo, células efectoras tales como linfocitos T, linfocitos NK, células HKGY y linfocitos B, células cancerosas o células tumorales. Por ejemplo, las células linfoides, células cancerosas o células tumorales del sujeto exhiben una expresión de PTPN2 o un nivel de actividad en sus células linfoides, células cancerosas o células tumorales que es al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más del presente en una muestra de

control. En algunos ejemplos, el nivel de ARNm de PTPN2 o el nivel de ADNc expresado en las células linfoides, células cancerosas o células tumorales del sujeto es al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, el nivel de ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2 o PTPN2 de las células linfoides, células cancerosas o células tumorales del sujeto es de al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, las células linfoides, las células cancerosas o las células tumorales del sujeto portan dos copias o al menos una copia del ADN genómico de PTPN2. En algunos ejemplos, el nivel de polipéptido PTPN2 expresado en las células linfoides del sujeto es al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, las células linfoides, células cancerosas o células tumorales del sujeto exhiben un nivel normal de expresión o actividad de PTPN2 en comparación con el de una muestra de control. En algunos casos, seleccionar el sujeto que exhibe expresión o actividad de PTPN2 da como resultado una selección negativa contra el sujeto que no expresa o no posee PTPN2 funcional como fenotipo nulo de PTPN2, de modo que el paso de regulación por disminución (por ejemplo, regulación por disminución transitoria o regulación por disminución permanente) de la expresión o actividad de PTPN2 no se realizará.

[0547] La muestra de control utilizada para evaluar el nivel de expresión de PTPN2 puede ser una muestra biológica de un sujeto que no presenta un tumor o cáncer, o de un sujeto que no ha sido diagnosticado con un tumor o cáncer y que no ha sido tratado con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente). Dicha muestra de control puede comprender polinucleótidos de PTPN2 o polipéptidos de PTPN2 de cualquiera de tales tejidos o células de tal sujeto, que incluye, de modo no taxativo, las células linfoides de tal sujeto.

[0548] En algunas modalidades, regular por disminución (por ejemplo, regular por disminución de forma transitoria o regular por disminución de forma permanente) la expresión o actividad de PTPN2 en la célula del sujeto se puede realizar in vivo. En algunos casos, como se describe en otra parte de la presente divulgación, la célula del sujeto puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) in vivo mediante la administración del inhibidor de PTPN2 (por

ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto que comprende el celúla. La administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a un sujeto descrito en la presente puede estimular o prolongar la inmunidad antitumoral o anticancerígena. En otras modalidades, la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula del sujeto se puede realizar in vivo. En algunos casos, como se describe en otra parte de la presente divulgación, la célula del sujeto puede aislarse del sujeto y puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) ex vivo, por ejemplo, tratada con una composición que comprende el inhibidor PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0549] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, la administración de una célula (por ejemplo, una célula linfoide autóloga o alogénica que expresa opcionalmente una TFP y/o un CAR) al sujeto se puede realizar secuencialmente (por ejemplo, antes o después de) o concurrente con la expresión o actividad de regulación por disminución (por ejemplo, regulación por disminución transitoria o permanente) de PTPN2 en la célula. En algunas modalidades, la regulación por disminución puede comprender introducir un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a la célula, como se proporciona en la presente divulgación (por ejemplo, poner en contacto la célula con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), o inducir a la célula a expresar un inhibidor de PTPN2). Cuando se realizan secuencialmente, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula pueden introducirse al sujeto por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo), o por una vía diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras se recibe una infusión intravenosa). Cuando se realizan de forma simultánea, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula pueden ser, por ejemplo, parte de la misma composición (por ejemplo, el mismo medio de acondicionamiento o un régimen terapéutico).

[0550] En algunas modalidades, una célula (por ejemplo, una célula linfoide, una célula cancerosa o tumoral, etc.) del sujeto puede no presentar una alteración genética (por ejemplo, una mutación) de (i) un primer gen que codifica PTPN2 o (ii) un segundo gen

unido operativamente a PTPN2, donde la alteración genética reduce (o inhibe sustancialmente) la expresión y/o actividad de PTPN2. En algunos ejemplos, el segundo gen puede ser un promotor unido de forma operativa a PTPN2 o un intrón unido de forma operativa a un producto génico de PTPN2. Las alteraciones genéticas pueden incluir una mutación en un polinucleótido (por ejemplo, ADN o ARN) que codifica el producto del gen PTPN2. La mutación puede afectar cualquier porción del gen PTPN2. La una o más mutaciones de PTPN2 pueden incluir una mutación en la proteína. La una o más mutaciones de PTPN2 pueden ser una mutación puntual, una inserción, una eliminación, una amplificación, una translocación, una inversión o una pérdida de heterocigosidad. En algunas modalidades, la mutación es una pérdida de función. En algunas modalidades, la pérdida de función produce una mutación negativa dominante. Una mutación puede ser una mutación por cambio de marco. Una mutación por cambio de marco puede alterar el marco de lectura, lo que da como resultado una proteína traducida completamente diferente en comparación con la secuencia original. La mutación puede ser una mutación sin sentido. La mutación sin sentido puede dar lugar a un codón de parada prematuro, codificando así un producto proteico truncado y posiblemente no funcional. La mutación PTPN2 puede ser una mutación sin sentido, donde una alteración de un solo nucleótido provoca una sustitución de un aminoácido en la proteína traducida. La mutación puede provocar una alteración en uno o más dominios de la proteína PTPN2. La mutación puede reducir la eficacia de unión de una proteína PTPN2 con un sustrato de PTPN2 tal como INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, quinasas de la familia Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, variaciones de estas, o combinaciones de estos. La mutación puede reducir la capacidad de PTPN2 para desfosforilar cualquiera de los sustratos descritos en la presente, o reducir la capacidad de PTPN2 para interactuar con sus moléculas de señalización anteriores o posteriores.

[0551] Un método para potenciar la inmunidad de un sujeto puede comprender administrar una célula linfoide al sujeto secuencialmente (por ejemplo, antes o después) y/o de forma simultánea con la regulación por disminución con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, el contacto de la célula linfoide con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede realizar in vivo, por ejemplo, mediante la administración del inhibidor de PTPN2 (por

ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto. En algunos casos, el sujeto ya puede comprender la célula linfoide cuando se le administra al sujeto el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). La célula linfoide puede ser una célula endógena del sujeto. De manera alternativa, la célula linfoide puede ser una célula linfoide heteróloga (por ejemplo, una célula alogénica de un donante o una célula de xenoinjerto). En otros casos, el sujeto puede no comprender la célula linfoide cuando se le administra al sujeto el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En cambio, el contacto entre el inhibidor de PTPN2 y la célula linfoide puede ocurrir tras la administración de la célula linfoide al sujeto después de la administración del inhibidor de PTPN2 al sujeto. En algunas modalidades, el contacto de la célula linfoide con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede realizar ex vivo, por ejemplo, en una composición de cultivo in vitro. La célula linfoide del sujeto puede someterse a expansión ex vivo (o proliferación celular) antes, durante o después de ser contactada por el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). Cuando la célula linfoide resultante y/o su progenie se administra al sujeto, la célula linfoide y/o su progenie pueden lavarse para que queden sustancialmente libres del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). De manera alternativa, la célula linfoide y/o la progenie no pueden o no necesitan lavarse para eliminar cualquier inhibidor de PTPN2 en exceso, usado o expresado (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) antes de la administración al sujeto.

[0552] En algunas modalidades, el método puede comprender además introducir a la célula linfoide (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno. En algunos casos, el contacto de la célula linfoide por el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se puede realizar de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o de forma simultánea con la introducción en la célula linfoide de la secuencia del receptor de linfocitos T quimérico y/o la secuencia CAR. En algunos ejemplos, la célula linfoide puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) antes de acondicionarse para expresar TFP y/o CAR. En otros ejemplos, la célula linfoide puede

ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 mientras se la acondiciona para expresar TFP y/o CAR. En diferentes ejemplos, la célula linfoide se puede configurar para expresar el TFP y/o el CAR antes de ser puesta en contacto con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0553] En algunas modalidades, la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide del sujeto puede ser permanente. En otras modalidades, como se describe en la presente, la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en una célula (por ejemplo, la célula linfoide del sujeto) puede comprender la regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2.

[0554] En algunos casos, la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide se realiza de forma secuencial (por ejemplo, antes o después de) o de forma simultánea con la introducción en la célula linfoide de la secuencia del receptor de linfocitos T quiméricos y/o la secuencia CAR. En algunos ejemplos, la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide puede regularse por disminución (por ejemplo, con un inhibidor de PTPN2) antes de condicionarse para expresar TFP y/o CAR. En otros ejemplos, la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide puede regularse por disminución (por ejemplo, con un inhibidor de PTPN2) mientras se la acondiciona para expresar TFP y/o CAR. En diferentes ejemplos, la célula linfoide puede configurarse para expresar TFP y/o CAR antes de regular por disminución la expresión o actividad de PTPN2 en la célula linfoide (por ejemplo, con un inhibidor de PTPN2).

[0555] En algunas modalidades, un CAR de la presente divulgación contiene un dominio de señalización intracelular mínimamente requerido capaz de activar una cascada de señalización (por ejemplo, una cascada de señalización de inmunorreceptores) de la célula (por ejemplo, en una célula linfoide) en comparación con una célula de control que es (i) sin el CAR y/o (ii) en ausencia de cualquier activación del CAR (por ejemplo, en ausencia de cualquier antígeno del dominio de unión al antígeno del CAR). Un dominio de señalización intracelular mínimamente requerido del CAR normalmente consiste en un dominio de señalización primario y carece de una secuencia de dominio de señalización coestimulador o un dominio de señalización coestimulador funcional y, por lo tanto, exhibe menos potencia para activar una cascada de señalización inmunitaria en comparación con uno con el dominio de señalización coestimulador. En algunos ejemplos, el CAR con un

dominio de señalización intracelular mínimamente requerido es un CAR de primera generación. En algunos ejemplos, el CAR de primera generación contiene solo un dominio de señalización primario seleccionado del grupo que consiste en CD3zeta, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS y una variante de estos. En algunos ejemplos, el CAR con un dominio de señalización intracelular mínimamente requerido es un CAR de segunda generación. En algunos ejemplos, el CAR de segunda generación contiene solo un dominio de señalización primario seleccionado del grupo que consiste en CD3zeta, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS y una variante de estos, y un dominio de señalización coestimulador que es un miembro diferente del dominio de señalización primario. En algunos ejemplos, una célula que comprende el CAR con el dominio de señalización intracelular mínimamente requerido puede inducir una actividad objetivo de la célula de al menos alrededor de 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %. %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, o más que el de una célula de control. En algunos ejemplos, una célula que comprende el CAR con el dominio de señalización intracelular mínimamente requerido puede inducir una actividad objetivo de la célula de como máximo alrededor de 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %. %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, o 1 % o menos que la de la muestra de control que comprende un CAR con un dominio de señalización intracelular más potente. El dominio de señalización intracelular más potente puede comprender una secuencia polipeptídica diferente (por ejemplo, un fragmento de polipéptido derivado de una proteína intracelular diferente al dominio de señalización intracelular mínimamente requerido) o una secuencia polipeptídica adicional (por ejemplo, el dominio de señalización intracelular mínimamente requerido más uno o más dominios de señalización intracelular adicionales). La secuencia polipeptídica adicional puede comprender al menos 1, 2, 3, 4, 5 o más dominios de señalización intracelular diferentes. Sin desear limitarse a ninguna teoría, el uso de un CAR con el dominio de señalización intracelular mínimamente requerido puede ayudar a reducir la toxicidad de una célula (por ejemplo, un linfocito) que expresa el CAR y/o aumentar la persistencia de la célula en el cuerpo del sujeto que necesita tal terapia celular. En algunos casos, el uso del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) junto con la terapia CAR-T obvia la necesidad de usar otros inhibidores de la

proliferación de linfocitos CAR-T para controlar las toxicidades inherentes a la terapia CAR-T. Los inhibidores no taxativos de la proliferación de linfocitos CAR-T son inhibidores de proteína quinasa específicos tales como INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, quinasas de la familia Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, variaciones de estos o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente eliminan la necesidad de utilizar Nintedanib, Dasatinib, Saracatinib, Ponatinib, Nilotinib, Danusertib, AT9283, Degrasyn, Bafetinib, KW-2449, NVP-BHG712, DCC-2036, GZD824, GNF-2, PD173955. , GNF-5, Bosutinib, Gefitinib, Erlotinib y/o Sunitinib junto con una terapia CAR-T. Otra ventaja de usar el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) junto con la terapia CAR-T es que se reduce la cantidad de linfocitos CAR-T necesarias para producir un nivel comparable de eficacia in vivo. En algunos casos, se infunde una cantidad subterapéutica de linfocitos CAR-T en un sujeto que lo necesita. Por ejemplo, se necesitan uno, dos o tres órdenes de magnitud menos de linfocitos CAR-T para tratar a un sujeto que los necesita. Cuando se desee, se necesitan menos de $5X10^6$, $1X10^6$, $5X10^5$, $1X10^5$, $5X10^4$, $1X10^4$ linfocitos CAR-T para producir un nivel comparable de efecto terapéutico en comparación con una terapia CAR-T sin el uso de un inhibidor PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente).

[0556] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, los ejemplos de la actividad objetivo de la célula pueden incluir, de modo no taxativo, secreción de citocinas, expresión génica, proliferación celular, citotoxicidad contra una célula objetivo, muerte celular, quimiotaxis, metabolismo celular, y/o agotamiento celular.

[0557] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, una célula que se va a administrar (por ejemplo, administrada sistémicamente) puede conservar la expresión o actividad de PTPN2 antes de administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto. En algunos ejemplos, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto antes de la administración de la célula, y la célula se puede administrar y poner en contacto mediante el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) in vivo para efectuar la regulación por disminución (por ejemplo, regulación por disminución transitoria) de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula in vivo. En otros ejemplos, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) y la célula

pueden administrarse al mismo tiempo, por ejemplo, en una misma composición o en composiciones diferentes, y la célula puede ponerse en contacto con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) ex vivo y/o in vivo para efectuar la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula. En ejemplos diferentes, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto luego de la administración de la célula al sujeto, y la célula puede ser puesta en contacto mediante el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) in vivo para efectuar la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula in vivo.

[0558] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, una cantidad terapéutica o una cantidad eficaz puede ser una cantidad de una composición o una formulación farmacéutica (por ejemplo, una célula, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente), etc.) que es suficiente para provocar una respuesta deseada en el sujeto tras un tratamiento o método de la presente divulgación. En algunas modalidades, una cantidad subterapéutica de una composición o una formulación farmacéutica puede ser una cantidad de la composición o formulación farmacéutica que es un fragmento de la cantidad terapéutica. En algunos ejemplos, una cantidad subterapéutica de una célula (por ejemplo, una expresión celular del CAR) puede comprender un número de células que es como máximo 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %. , 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos que un número de células de una cantidad terapéutica. Por ejemplo, se contemplan uno, dos o tres órdenes de magnitud menos de linfocitos CAR-T que normalmente se requieren sin el uso del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) para administrar a un sujeto que lo necesite. Cuando se desee, se necesita una cantidad subterapéutica de células tales como $5X10^6$, $1X10^6$, $5X10^5$, $1X10^5$, $5X10^4$, o $1X10^4$ linfocitos CAR-T para producir un nivel comparable de efecto terapéutico en comparación con una terapia CAR-T sin el uso de un inhibidor de PTPN2.

[0559] En algunos ejemplos, una cantidad subterapéutica de un fármaco (por ejemplo, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente)) puede comprender una dosis del fármaco que es como máximo 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %,

60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos que una dosis del fármaco de una cantidad terapéutica. Sin desear limitarse a ninguna teoría, el uso de una cantidad (o dosis) subterapéutica de una célula que expresa el CAR puede ayudar a reducir la toxicidad de tal terapia celular y/o aumentar la persistencia de la célula en el cuerpo del sujeto que necesita de tal terapia celular.

[0560] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, la inmunidad de una célula o de un sujeto puede ser actividad antitumoral, actividad anticancerígena, actividad de infección antiviral y/o actividad de infección antibacteriana. En algunas modalidades, los ejemplos de una infección viral e infección bacteriana pueden comprender infecciones bacterianas humanas, protozoarios parásitos humanos o infecciones virales humanas causadas por especies microbianas que incluyen Plasmodium, Pneumocystis, virus del herpes (CMV, HSV 1, HSV 2, VZV y similares), retrovirus, adenovirus y similares. En algunos ejemplos, cualquiera de los métodos objeto de la presente divulgación se puede usar para tratar o regular infecciones por VIH y afecciones relacionadas tales como tuberculosis, malaria, neumonía por Pneumocystis, retinitis por CMV, SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC) y linfadenopatía progresiva generalizada (PGL) y afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA, tal como la esclerosis múltiple y la paraparesia espástica tropical. Otras infecciones retrovirales humanas que pueden tratarse o regularse mediante cualquiera de los métodos objeto de la presente divulgación incluyen infecciones por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos y por VIH-2.

[0561] En modalidades, cuando se practica cualquiera de los métodos descritos en la presente, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) no regula la recombinación específica de sitio de un gen que codifica PTPN2. En algunos ejemplos, el gen que codifica PTPN2 o un gen unido operativamente al gen que codifica PTPN2 (por ejemplo, un factor de transcripción, una secuencia de intrón, etc.) puede no estar flanqueado por un sitio de recombinasa (por ejemplo, sustratos de recombinasa Cre o recombinasa Flp). En algunos ejemplos, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede no ser un activador de la recombinación de un sitio de recombinasa. En un ejemplo, el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto

descrito en la presente) puede no ser un antagonista de estrógeno.

[0562] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, la expresión o el nivel de actividad de PTPN2 se puede determinar detectando los polinucleótidos de PTPN2 o los polipéptidos de PTPN2 presentes en una célula o tejido. Está disponible una amplia variedad de ensayos de ácidos nucleicos para detectar y/o cuantificar polinucleótidos de PTPN2, que incluye ADN de PTPN2 y ARN de PTPN2. Los ensayos de ácido nucleico ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, ensayos de genotipado y métodos de secuenciación. Los métodos de secuenciación pueden incluir secuenciación de próxima generación, secuenciación dirigida, secuenciación del exoma, secuenciación del genoma completo, secuenciación masiva paralela y similares.

[0563] Los métodos adicionales para evaluar niveles y/o concentración de polinucleótidos PTPN2 en un tejido o una célula pueden incluir, de modo no taxativo, ensayo de hibridación de micromatrices, ensayos de amplificación de ácidos nucleicos que incluyen, de modo no taxativo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR cuantitativa (qPCR), PCR en tiempo real (RT-PCR), PCR digital y secuenciación *in situ* (US20190024144, US20140349294, incorporado a la presente mediante referencia). La amplificación de ácidos nucleicos puede ser lineal o no lineal (por ejemplo, exponencial). La amplificación puede comprender cambios dirigidos de temperatura o puede ser isotérmica. Las condiciones favorables para la amplificación de secuencias objetivo mediante ensayos de amplificación de ácidos nucleicos se conocen en la técnica, se pueden optimizar en una variedad de pasos del proceso y dependen de las características de los elementos en la reacción, tales como el tipo de objetivo, la concentración del objetivo, la longitud de la secuencia a amplificar, la secuencia del objetivo y/o uno o más cebadores, longitud del cebador, concentración del cebador, polimerasa utilizada, volumen de reacción, proporción de uno o más elementos con respecto a uno o más elementos, algunos o todos los cuales pueden alterarse.

[0564] También se pueden emplear hibridación in situ (ISH), ensayo de protección de RNasa y ensayos similares para detectar polinucleótidos de PTPN2 y el nivel de expresión.

[0565] En algunas modalidades, el número de copias del gen PTPN2 se evalúa mediante un método seleccionado del grupo que consiste en hibridación in situ (ISH), transferencia

Southern, inmunohistoquímica (IHC), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR cuantitativa (qPCR), PCR en tiempo real cuantitativa (qRT-PCR), hibridación genómica comparativa (CGH), hibridación genómica comparativa basada en micromatrices y reacción en cadena de la ligasa (LCR). En algunas modalidades, la hibridación in situ se selecciona entre hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación in situ cromogénica (CISH) e hibridación in situ con plata (SISH). En algunas modalidades, el número de copias se evalúa utilizando una muestra de ácido nucleico del sujeto, tal como ADN genómico, ADNc, ADNtc, ADN libre de células, ARN o ARNm.

[0566] La expresión y/o el nivel de actividad de PTPN2 también se pueden evaluar detectando y/o cuantificando el nivel del polipéptido PTPN2 en el tejido o célula de un sujeto. En la técnica se conocen diversas técnicas para el análisis de proteínas. Estas incluyen, de modo no taxativo, inmunohistoquímica (IHC), radioinmunoensayos, ELISA (ensayos de inmunoadsorción ligado a enzimas), inmunoensayos "sándwich", ensayos inmunorradiométricos, inmunoensayos in situ (por ejemplo, mediante el uso de oro coloidal, marcadores enzimáticos o radioisótopos), análisis de transferencia Western, ensayos de inmunoprecipitación, ensayos inmunofluorescentes, citometría de flujo, microscopía confocal, ensayos enzimáticos, resonancia de plasmones superficiales y PAGE-SDS. Uno o más de estos ensayos de proteínas utiliza anticuerpos o fragmentos de estos que exhiben unión específica a polipéptidos PTPN2. Hay disponible una gran cantidad de anticuerpos anti-PTPN2, incluidos los proporcionados por Invitrogen, Santa Cruz Biotechnology, OriGene Technologies, MilliporeSigma, Bio-Rad, Abcam y Cell Signaling Technology.

[0567] Al practicar cualquiera de los métodos en cuestión como se proporciona en la presente, la expresión o actividad de PTPN2, por ejemplo, en un tejido tumoral, una célula cancerosa o una célula linfoide, se puede determinar usando cualquier muestra biológica que comprenda las células objetivo (por ejemplo, células plasmáticas o células de un sitio tumoral bajo investigación) o constituyentes de estos (por ejemplo, constituyentes tales como ADNlc del plasma o del sitio tumoral). La muestra biológica puede ser una muestra biológica sólida o líquida del sujeto bajo investigación o tratamiento. La muestra biológica puede ser una muestra de biopsia fijada, incluida en parafina, fresca o congelada. La muestra biológica se puede obtener mediante cualquier medio adecuado, que incluye, de

modo no taxativo, aspiración con aguja, aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa, biopsia asistida por vacío, biopsia con núcleo grande, biopsia por incisión, biopsia por escisión, biopsia por punción, biopsia por afeitado, biopsia de piel, y venopunción.

[0568] La muestra biológica se puede obtener, de modo no taxativo, de piel, corazón, pulmón, riñón, médula ósea, mama, páncreas, hígado, músculo, músculo liso, vejiga, vesícula biliar, colon, intestino, cerebro, próstata, esófago, tiroides, suero, saliva, orina, fluido gástrico y digestivo, lágrimas, heces, semen, fluido vaginal, fluidos intersticiales derivados de tejido tumoral, fluidos oculares, sudor, mocos, cerumen, aceite, secreciones glandulares, fluido espinal, cabello, uñas, plasma, hisopo nasal o lavado nasofaríngeo, líquido cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo, tejido, hisopo de garganta, biopsia, líquido placentario, líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, líquidos enfáticos, líquidos de la cavidad, esputo, pus, microbiota, meconio, leche materna y/u otros excreciones o tejidos corporales del sujeto. En algunas modalidades, una selección de la muestra biológica puede depender de la condición del sujeto a tratar.

[0569] En algunas modalidades, una muestra biológica comprende ADN libre de células (ADNlc) derivado de sangre total o plasma del sujeto. Una muestra puede analizarse directamente para determinar su contenido o puede procesarse para purificar uno o más de su contenido para su análisis. Los métodos de análisis directo de muestras son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, espectrometría de masas y procedimientos de tinción histológica. En algunas modalidades, se purifican uno o más componentes de la muestra para la detección del nivel de expresión o nivel de actividad de PTPN2. En algunas modalidades, el componente purificado de la muestra biológica es proteína (por ejemplo, proteína total, proteína citoplasmática o proteína de membrana). En algunas modalidades, el componente purificado de la muestra es un ácido nucleico, tal como ADN (por ejemplo, ADN genómico, ADNc, ADNtc o ADNlc) o ARN (por ejemplo, ARN total o ARNm).

[0570] En algunas modalidades, como se mencionó anteriormente, la célula puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) in vivo mediante la administración del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) al sujeto que comprende la célula. La administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) a un sujeto

descrito en la presente puede estimular o prolongar la inmunidad antitumoral o anticancerígena. Sin desear estar limitado a ninguna teoría particular, un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) reduce la actividad de PTPN2 en una célula, lo que conduce a vías de señalización de inmunorreceptores aumentadas, lo que a su vez da como resultado la activación de la inmunidad adaptativa contra células tumorales o cancerosas.

[0571] La estimulación de la inmunidad antitumoral o anticancerígena se puede establecer mediante cualquiera de las lecturas conocidas en la técnica que incluyen, de modo no taxativo: proliferación de células linfoides (incluida la proliferación de linfocitos T tales como linfocitos T CD4+ y/o CD8+, y expansión clonal de otras células linfoides), secreción de citocinas, activación de la función efectora de las células linfoides, reducción del agotamiento de los linfocitos T, desestabilización de los linfocitos T reguladores (Tregs) y/o su función, movimiento y/o tráfico de células linfoides, liberación de otras moléculas de señalización intracelular, y fosforilación de moléculas de señalización intracelular.

[0572] En algunas modalidades, la inmunidad antitumoral abarca la proliferación de las células linfoides, que incluye la expansión clonal de las células linfoides que son capaces de mediar directa o indirectamente la actividad antitumoral. Ejemplos no taxativos de células linfoides antitumorales son linfocitos T CD4+ y/o CD8+, linfocitos NK, linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), especialmente aquellas linfocitos T capaces de unirse específicamente a uno o más antígenos tumorales. La proliferación de la célula linfoide puede provocar un cambio fenotípico de la célula linfoide. El tratamiento de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede estimular o prolongar la proliferación de células linfoides alrededor de 1 vez, alrededor de 2 a alrededor de 5 veces, alrededor de 5 a alrededor de 10 veces, alrededor de 10 veces a alrededor de 50 veces, alrededor de 50 veces a alrededor de 100 veces o más. La evaluación de la proliferación de células linfoides se puede realizar mediante una amplia variedad de ensayos conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, el uso de tinción celular, microscopía, citometría de flujo, clasificación celular y combinaciones de estos. Varios kits comerciales para evaluar diversos tipos de proliferaciones de linfocitos T o linfocitos B también son adecuados para evaluar el efecto del inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) sobre la proliferación de linfocitos T o

linfocitos B (por ejemplo, IncuCyte, CellTRrace Cell Proliferation Kits comercializados por ThermoFisher). La proliferación también puede determinarse mediante análisis fenotípico de las células linfoides. Por ejemplo, la acumulación de células linfoides en cultivo puede significar proliferación de células linfoides en comparación con células linfoides comparables sin el tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0573] En algunas modalidades, la inmunidad antitumoral estimulada o prolongada en respuesta a un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se evidencia mediante la liberación de citocinas de las células linfoides. La liberación de citocinas por parte de la célula linfoide puede comprender la liberación de IFNγ, TNFα, CSF, TGFβ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, granzima y similares. Las células linfoides pueden generar alrededor de 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces o mayor liberación de citocinas en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en comparación con células linfoides comparables que no están expuestas al inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). La liberación de citocinas se puede determinar y cuantificar usando cualquier inmunoensayo tal como análisis de transferencia Western, ELISA, citometría de flujo y similares.

[0574] En algunas modalidades, la inmunidad antitumoral estimulada o prolongada se evidencia mediante la activación de linfocitos T. La activación de los linfocitos T puede implicar la expresión diferencial de TCR específicos de antígeno, ciertos marcadores de la superficie celular y la inducción de señales de proliferación celular. La activación de los linfocitos T también puede implicar la estimulación de su función efectora, incluida la actividad citolítica contra células tumorales o cancerosas, o la actividad auxiliar, incluida la liberación de citocinas. En algunos ejemplos, los linfocitos T se pueden usar para matar un tumor o una célula cancerosa *in vivo* o *in vitro* en presencia de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). La destrucción celular puede estar mediada por la liberación de una o más citocinas citotóxicas, por ejemplo IFNγ o granzima, por parte de los linfocitos T. En algunos casos, un método en cuestión puede estimular o prolongar la (i) liberación de citotoxinas tales como perforina, granzimas y granulisina y/o

(ii) la inducción de apoptosis mediante, por ejemplo, la interacción del ligando Fas-Fas entre los linfocitos T y un tumor o célula cancerosa, provocando así la destrucción de la célula objetivo. La citotoxicidad se puede detectar mediante tinción, microscopía, citometría de flujo, clasificación celular, ELISPOT, ensayo de citotoxicidad por liberación de cromo y otros ensayos de muerte celular descritos en WO2011131472A1, que se incorpora en la presente como referencia.

[0575] La citotoxicidad de una célula linfoide puede ser mayor en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en comparación con una célula linfoide comparable que carece de tal tratamiento. Una célula linfoide tratada con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede ser alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 500 % o más citotóxico contra células tumorales o cancerosas en comparación con una célula linfoide comparable que carece del tratamiento. En algunas modalidades, un cambio en la citotoxicidad puede comprender comparar tal actividad antes y después de tratar la célula linfoide con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0576] En algunos ejemplos, una reducción en la expresión o actividad de tales marcadores, incluidos PD1, Foxp3 o FoxO3a, es indicativa de desestabilización de Treg y, por tanto, de una inmunidad antitumoral mejorada. Además, la desestabilización de Treg, reflejada por un menor agotamiento de los linfocitos T, puede demostrarse mediante una mayor liberación de citocinas, por ejemplo, liberación de IL-2, IFNγ, TNF y otras quimiocinas.

[0577] La inmunidad antitumoral también puede evidenciarse mediante el movimiento y/o el tráfico de células linfoides en respuesta a un tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, el movimiento puede determinarse cuantificando la localización de la célula linfoide en un sitio objetivo tal como un tejido tumoral. Por ejemplo, las células linfoides se pueden cuantificar en el objetivo antes o después de la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). La cuantificación se puede realizar aislando una lesión y cuantificando un número de células linfoides, por ejemplo, linfocitos infiltrantes de tumores. El movimiento y/o tráfico de células linfoides en un tejido tumoral después de

administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede ser mayor que el de un control que carece de la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, el número de células linfoides acumuladas en el tejido tumoral de interés puede ser alrededor de 1 vez, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 50 veces, 100 veces o mayor que el de un control que no está siendo tratado con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). El tráfico también se puede determinar *in vitro* utilizando un ensayo de migración de Transwell. En algunas modalidades, el número de células linfoides administradas con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) muestra alrededor de 1 vez, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 50 veces, 100 veces o más en comparación con el de las células linfoides de control que no se están administrando con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0578] La estimulación y/o la prolongación de la inmunidad antitumoral en un sujeto también se puede evaluar mediante uno o más (en cualquier combinación) de los resultados anteriores, aunque resultados alternativos o adicionales de las pruebas a las que se hace referencia y/u otras pruebas pueden evidenciar tal resultado deseado. En algunas modalidades, la inmunidad antitumoral se considera estimulada si existe al menos alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 % 100 %, 110 %, 120 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 1000 %, 10000 % o más mejora, utilizando una medida adecuada (por ejemplo, reducción del tamaño del tumor, duración de estabilidad del tamaño del tumor, duración del tiempo libre de eventos metastásicos, duración de la supervivencia libre de enfermedad). La inmunidad mejorada también se puede expresar como una mejora de veces, tal como al menos alrededor de 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces, 1000 veces, 10 000 veces o más, utilizando un medida adecuada (por ejemplo, reducción del tamaño del tumor, duración de la estabilidad del tamaño del tumor, duración del tiempo libre de eventos metastásicos, duración de la supervivencia libre de enfermedad).

[0579] Se pueden emplear varios parámetros secundarios para determinar la inmunidad antitumoral estimulada y/o prolongada. Los ejemplos de parámetros secundarios incluyen,

de modo no taxativo, la falta de nuevos tumores, una reducción de los antígenos o marcadores tumorales circulantes (por ejemplo, CEA, PSA, CA-125 o ADNlc, ADNtc), la falta de células cancerosas detectables o marcador tumoral mediante biopsia, reducción de estadificación quirúrgica (es decir, conversión de la etapa quirúrgica de un tumor de irresecable a resecable), IRM, ultrasonido, exploración por TEP y cualquier otro medio de detección, todos los cuales pueden indicar la inmunidad general al tumor o cáncer en un sujeto. Ejemplos de marcadores tumorales y antígenos asociados a tumores que pueden evaluarse como indicadores de inmunidad mejorada incluyen, de modo no taxativo, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno prostático específico (PSA), CA-125, CA19-9, moléculas de gangliósidos (por ejemplo, GM2, GD2 y GD3), MART-1, proteínas de choque térmico (por ejemplo, gp96), sialil Tn (STn), tirosinasa, MUC-1, HER-2/neu, c-erb-B2, KSA, PSMA, p53, RAS, EGF-R, VEGF, MAGE, gp100, Ki-67, STK15, Survivina, Ciclina B1, Estromelisina, Catepsina L2, 3MYBL2 y cualquier ADNlc conocido en la técnica. BMC Med. 16:166, 2018.

[0580] En algunas modalidades, la inmunidad prolongada se evidencia mediante la estabilización del tumor (por ejemplo, uno o más tumores no aumentan más del 1 %, 5 %, 10 %, 15 % o 20 % en tamaño, y/o no hacen metástasis) como resultado del tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunas modalidades, un tumor se estabiliza durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más semanas. En algunas modalidades, un tumor se estabiliza durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. En algunas modalidades, un tumor se estabiliza durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. En algunas modalidades, el tamaño de un tumor o el número de células tumorales se reduce al menos alrededor de un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más. En algunas modalidades, el tumor se elimina por completo o se reduce por debajo de un nivel de detección. En algunas modalidades, un sujeto permanece libre de tumores (por ejemplo, en remisión) durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más semanas después del tratamiento. En algunas modalidades, un sujeto permanece libre de tumores durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses después del tratamiento. En algunas modalidades, un sujeto permanece libre de

tumores durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años después del tratamiento.

[0581] Los métodos descritos en la presente se pueden aplicar para tratar, estimular y/o prolongar la inmunidad contra una amplia variedad de cánceres, incluidos cánceres hematológicos de tumores sólidos. Por ejemplo, los métodos en cuestión se pueden aplicar a: leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA, sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos), linfoma relacionado con el SIDA (linfoma), linfoma primario del SNC (linfoma), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, infancia (cáncer de cerebro), tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales de la piel, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt -ver linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide (gastrointestinal), tumores carcinoides infantiles, tumores cardíacos (corazón), tumor teratoide/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario del SNC, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide y síndrome de Sézary), carcinoma ductal in situ (CDIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio (cáncer de útero), ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma (cáncer de cabeza y cuello), sarcoma de Ewing (cáncer de hueso), tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, melanoma intraocular infantil, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de trompas de Falopio, histiocitoma fibroso óseo maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores extragonadales de células germinales, tumores de células germinales de ovario, cáncer testicular, enfermedad trofoblástica gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, tumores cardíacos, cáncer hepatocelular (de hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin de células de Langerhans, cáncer de hipofaringe (cáncer de cabeza y cuello), tumores de células de los islotes, tumores neuroendócrinos de páncreas, sarcoma de

Kaposi (sarcoma de tejido blando), cáncer de riñón (células renales), cáncer de laringe (cáncer de cabeza y cuello), leucemia, cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, células no pequeñas y células pequeñas), linfoma, cáncer de mama masculino, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel), mesotelioma maligno, cáncer metastásico, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto (cáncer de cabeza y cuello), carcinoma del tracto medio, cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), neoplasia endócrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas, micosis fungoide (linfoma), síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, LMC, leucemia mieloide aguda (LMA), neoplasias mieloproliferativas, cáncer crónico de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de nasofaringe (cáncer de cabeza y cuello), neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de labio y de cavidad oral y cáncer de orofaringe (cáncer de cabeza y cuello), osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, tumores neuroendócrinos de páncreas (tumores de células de los islotes), papilomatosis (laríngea infantil), paraganglioma, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello), feocromocitoma, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma del sistema nervioso central primario (SNC), cáncer peritoneal primario, cáncer rectal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello), sarcoma, rabdomiosarcoma infantil (sarcoma de tejidos blandos), tumores vasculares infantiles (sarcoma de tejidos blandos), sarcoma de Ewing (cáncer de huesos), Sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos), osteosarcoma (cáncer de huesos), sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino, síndrome de Sézary (linfoma), cáncer de piel, cáncer de piel infantil, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas de piel, cáncer escamoso de cuello con cáncer primario oculto metastásico (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de estómago (gástrico), linfoma de linfocitos T, cáncer cutáneo, testicular, cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe,

cáncer de hipofaringe, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y de uréter (cáncer de riñón (células renales)), uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición (cáncer de riñón (células renales), cáncer de uretra, cáncer de útero, endometrio, sarcoma uterino, cáncer vaginal, tumores vasculares (sarcoma de tejido blando), cáncer de vulva y tumor de Wilms y otros tumores de riñón infantiles, y cualquiera de los cánceres antes mencionados que exhiben expresión y/o actividad de PTPN2 en las células cancerosas.

[0582] Ciertas modalidades contemplan un sujeto humano al que se le ha diagnosticado un cáncer, tal como uno en el que la expresión o actividad de PTPN2 es detectable (por ejemplo, aberrantemente baja, normal o alta) en las células cancerosas o el tejido tumoral. Ciertas otras modalidades contemplan un sujeto no humano, por ejemplo un primate no humano tal como un macaco, chimpancé, gorila, mono de vervet, orangután, babuino u otro primate no humano, que incluye tales sujetos no humanos que pueden ser conocidos por la técnica como modelos preclínicos, cuyo tejido tumoral o células cancerosas exhiben expresión y/o actividad de PTPN2. Ciertas otras modalidades contemplan un sujeto no humano que es un mamífero, por ejemplo, un ratón, rata, conejo, cerdo, oveja, caballo, bovino, cabra, jerbo, hámster, cobaya u otro mamífero. También se contemplan otras modalidades en las que el sujeto o fuente biológica puede ser un vertebrado no mamífero, por ejemplo, otro vertebrado superior, o una especie de ave, anfibio o reptil, u otro sujeto o fuente biológica. En determinadas modalidades de la presente divulgación, se utiliza un animal transgénico. Un animal transgénico es un animal no humano en el que una o más de las células del animal incluyen un ácido nucleico que es no endógeno (es decir, heterólogo) y está presente como un elemento extracromosómico en una porción de su célula o integrado de forma estable en su ADN de línea germinal (es decir, en la secuencia genómica de la mayoría o de todas sus células).

[0583] Cuando se desee, se puede examinar al sujeto para detectar la presencia de expresión o actividad de PTPN2 en las células tumorales o cancerosas del sujeto. El sujeto también puede ser examinado para determinar la retención de la expresión y/o actividad de PTPN2 en uno o más tipos de células linfoides del sujeto. La detección de la presencia o ausencia de expresión o actividad de PTPN2 se puede llevar a cabo analizando el polinucleótido de PTPN2 o el polipéptido de PTPN2 con cualquiera de los

ensayos de ácidos nucleicos o proteínas descritos en la presente. Una o más de las etapas de selección se pueden realizar de forma simultánea con, después o más probablemente antes de administrar un inhibidor de PTPN2 al sujeto.

[0584] La presente divulgación también proporciona una célula (que incluye una población de células, tal como una población de células linfoides) modificada para expresar una secuencia exógena, y donde se ha inhibido la expresión y/o actividad de PTPN2 en dicha célula (incluyendo reducción y eliminación). En un aspecto, en la divulgación se proporciona una célula linfoide en la que se inhibe la expresión y/o función de PTPN2 en dicha célula. Tal inhibición puede ser transitoria o permanente y ocurrir *in vitro*, *ex vivo*o *in vitro*. En algunos casos, como se usa en la presente, la inhibición de la expresión y/o función de una molécula objetivo puede referirse a la regulación por disminución de la expresión y/o función de la molécula objetivo. Una célula linfoide modificada de la presente divulgación se puede caracterizar además porque comprende: (a) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérica que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP), y/o (b) una secuencia de receptores de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR exhibe unión específica a un antígeno, que incluye, de modo no taxativo, un tumor o un antígeno asociado a tumor.

[0585] Sin desear estar limitado a ninguna teoría particular, la inhibición de la expresión y/o actividad de PTPN2 de tales células linfoides puede conducir a una señalización inmunorreceptora aumentada, lo que a su vez da como resultado la activación de una inmunidad adaptativa contra células tumorales o cancerosas. Cuando se inhibe su expresión o actividad de PTPN2, las células linfoides modificadas pueden exhibir una proliferación celular mejorada (incluyendo proliferación de linfocitos T tales como linfocitos T CD4+ y/o CD8+, y expansión clonal de otras células linfoides), actividad celular mejorada (incluyendo, por ejemplo, secreción de citocinas, activación de la función efectora, tráfico al sitio del tumor o célula cancerosa), o discapacidad mejorada (por ejemplo, reducción en el agotamiento de los linfocitos T, desestabilización de los linfocitos T reguladores (Tregs) en términos de número de células y función celular).

[0586] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, una célula en cuestión (por ejemplo, una célula modificada tal como una célula linfoide modificada) puede comprender un resto potenciador capaz de potenciar una o más actividades de la

célula. En algunas modalidades, un resto potenciador adecuado para incorporarse en una célula sujeto (por ejemplo, una célula linfoide modificada) pueden ser citocinas y factores de crecimiento capaces de estimular el crecimiento, la expansión clonal y/o mejorar la persistencia de la célula inmunitaria in vivo. Un potenciador puede ser intracelular, unido a una membrana (por ejemplo, un receptor o una proteína adaptadora de un receptor) o secretado por la célula. Se incluyen restos potenciadores seleccionados del grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, PD-1, PD-L1, CD122, CSF1R, CTAL-4, TIM-3, TGFR beta, receptores para los mismos, fragmentos funcionales de estos, variantes funcionales de estos y combinaciones de estos. Se puede expresar un resto potenciador a partir de un gen endógeno de la célula. De manera alternativa o adicional, se puede expresar un resto potenciador a partir de un gen heterólogo introducido en la célula. Tal gen heterólogo puede ser cromosómico (por ejemplo, en el cromosoma nuclear o cromosoma mitocondrial) o epicromosómico. En algunos ejemplos, una célula (por ejemplo, una célula inmunitaria modificada configurada para expresar una TFP y/o un CAR) puede diseñarse de modo que uno o más restos potenciadores se expresen y/o activen constitutivamente. En otros ejemplos, uno o más restos potenciadores pueden expresarse transitoriamente durante un tiempo limitado. En diferentes ejemplos, uno o más restos potenciadores pueden expresarse condicionalmente, por ejemplo, bajo activación de una señalización celular.

[0587] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, una célula en cuestión (por ejemplo, una célula modificada tal como una célula linfoide modificada) puede comprender un resto de muerte celular inducible, cuyo resto de muerte celular inducible produce la muerte celular (por ejemplo, suicidio) de la célula al entrar en contacto con un activador de muerte celular. Cuando se desea, se selecciona un resto de muerte celular inducible del grupo que consiste en: caspasa-1 ICE, caspasa-3 YAMA, caspasa 9 inducible (iCasp9), AP1903, HSV-TK, CD19, RQR8, tBID, CD20, EGFR truncado, Fas, FKBP12, dominio de unión a CID (CBD) y cualquier combinación de estos. Ejemplos de otros sistemas suicidas incluyen los descritos por Jones et ál. (Jones BS, Lamb LS, Goldman F y Di Stasi A (2014) Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. Front. Pharmacol. 5:254. doi: 10.3389/fphar.2014.00254), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. Cuando se desee, un resto de

muerte celular inducible adecuado puede ser HSV-TK, y el activador de muerte celular es GCV. Cuando se desee, además, un resto de muerte celular inducible adecuado puede ser iCasp9, y el activador de muerte celular es AP1903.

[0588] Una TFP comprendida en la célula linfoide en cuestión normalmente comprende una subunidad de TCR que comprende (1) un dominio extracelular de TCR capaz de unirse específicamente a un dominio antigénico y (2) un dominio de señalización intracelular. Tras la expresión de la TFP, forma un complejo de receptor de linfocitos T (TCR).

[0589] En algunas modalidades, el dominio extracelular de TCR comprende (1) un dominio de unión al antígeno capaz de unirse específicamente al antígeno, y (2) un dominio extracelular o porción de este de una proteína que incluye, por ejemplo, la cadena alfa, beta o zeta del receptor de linfocitos T, o CD3 épsilon, CD3 gamma o CD3 delta, o en modalidades alternativas, CD28, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. En general, el dominio de unión al antígeno y el dominio extracelular están unidos operativamente entre sí, por ejemplo, en el mismo marco de lectura.

[0590] En algunas modalidades, un CAR en cuestión comprende un dominio de unión al antígeno y un dominio de señalización intracelular. En algunos ejemplos, el dominio de unión al antígeno y el dominio de señalización intracelular del CAR están unidos mediante un dominio transmembrana.

Dominio de unión al antígeno de TFP o CAR

[0591] El dominio de unión al antígeno de una TFP o CAR descrito en la presente normalmente comprende un elemento de unión específico de antígeno, cuya elección depende del tipo y número de antígeno de interés. Por ejemplo, el dominio de unión al antígeno puede elegirse para reconocer un marcador de superficie celular en células objetivo asociadas con un estado de enfermedad particular. Los ejemplos no taxativos de marcadores de superficie celular incluyen aquellos asociados con tumores o cáncer, con infecciones virales, bacterianas y parasitarias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y enfermedades metabólicas. Los marcadores de la superficie celular pueden incluir, de modo no taxativo, carbohidratos, glicolípidos, glicoproteínas; antígenos CD (grupo de diferenciación) presentes en células de un linaje hematopoyético

(por ejemplo, CD2, CD4, CD8, CD21, etc.), γ-glutamiltranspeptidasa, una proteína de adhesión (por ejemplo, ICAM-1, ICAM-2, ELAM-1, VCAM-1), hormonas, factores de crecimiento, citocinas y otros receptores de ligandos, canales iónicos y la forma unida a membrana de una cadena μ de inmunoglobulina.

[0592] De particular interés son los marcadores biológicos asociados con un tumor o cáncer o una etapa o estado de un cáncer. Se ha identificado una gran variedad de marcadores biológicos relacionados con enfermedades y se han generado los restos objetivo correspondientes, que incluye, de modo no taxativo, el antígeno del cáncer 50 (CA-50), el antígeno del cáncer 125 (CA-125) asociado con el cáncer de ovario, antígeno canceroso 15-3 (CA15-3) asociado con cáncer de mama, antígeno del cáncer-19 (CA-19) y antígeno del cáncer-242 asociado con cánceres gastrointestinales, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno asociado al carcinoma (CAA), cromogranina A, antígeno de mucina epitelial (MC5), antígeno específico del epitelio humano (HEA), antígeno de Lewis(a), antígeno de melanoma, antígenos asociados a melanoma 100, 25 y 150, antígeno asociado a carcinoma similar a mucina, proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRPm6), proteína relacionada con la resistencia a múltiples fármacos (MRP41), proteína del oncogén Neu (C-erbB-2), enolasa neuronal específica (NSE), glicoproteína P (producto del gen mdr1), antígeno relacionado con la resistencia a múltiples fármacos, p170, antígeno relacionado con la resistencia a múltiples fármacos, antígeno prostático específico (PSA), CD56 y NCAM.

[0593] En algunos ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD19. Un gran número de dominios de unión al antígeno anti-CD19 ilustrativos y construcciones de estos se describen en la patente estadounidense n.º 8.399.645; patente estadounidense n.º 7.446.190; WO2012/079000; WO2014/031687; patente estadounidense n.º 7.446.190; cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[0594] En algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a BCMA. Dominios de unión al antígeno anti-BCMA ilustrativos y construcciones de estos se describen, por ejemplo, en WO2012163805, WO200112812 y WO2003062401, WO2016/014565, WO2014/122144, WO2016/014789, WO2014/089335, WO2014/140248, cada uno de los cuales se incorpora en la presente mediante esta

referencia en su totalidad.

[0595] En algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD123. Dominios de unión al antígeno anti-CD123 ilustrativos y construcciones de estos se describen, por ejemplo, en WO2014/130635, WO2016/028896, WO2008/127735, WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622 y US2009/0252742, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[0596] En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD38, dominios de unión al antígeno anti-CD38 ilustrativos están incorporados en daratumumab (descrito, por ejemplo, en Groen et ál., Blood 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 8.263.746); o los anticuerpos descritos en 8.362.211.

[0597] En algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente al antígeno Tn. Dominios de unión al antígeno anti-Tn ilustrativos y construcciones de estos se describen, por ejemplo, US 2014/0178365, la patente estadounidense n.º 8.440.798, Brooks et ál., PNAS 107(22):10056-10061 (2010), y Stone et ál., Oncolmmunology 1(6):863-873 (2012). En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CS-1. Se describen dominios de unión al antígeno anti-CS-1 ilustrativos y construcciones de estos en Elotuzumab (BMS), ver, por ejemplo, Tai et ál., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et ál., 2007, Blood. 110(5):1656-63. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a mesotelina. Se describen ejemplos de dominio de unión al antígeno anti-mesotelina, por ejemplo, en WO2015/090230, WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, WO2013/063419, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD22; se describen dominios de unión al antígeno anti-CD22 ilustrativos en Haso et ál., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et ál., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010), cada uno de los cuales se incorpora en la presente mediante referencia. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en

cuestión se une específicamente a CLL-1; se describen dominios de unión al antígeno anti-CLL-1 ilustrativos en WO2016/014535, incorporado en la presente como referencia.

[0598] En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD33; se describen dominios de unión al antígeno anti-CD33 ilustrativos en WO2016/014576 y WO2016/014576, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a GD2; se describen dominios de unión al antígeno anti-GD2 ilustrativos en WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916, WO201385552, WO 2011160119 y US 20100150910, cada uno de los cuales se incorpora mediante esta referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a PSMA; se describen dominios de unión al antígeno anti-PSMA ilustrativos en US 20110268656 (J591 ScFv); WO 2006125481 (mAbs 3/A12, 3/E7 y 3/F11) y fragmentos de anticuerpos de cadena sencilla (scFv A5 y D7), cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a FLT3; se describen dominios de unión al antígeno anti-FLT3 ilustrativos, por ejemplo, en WO2011076922, US5,777,084, EP0754230, US20090297529 y varios anticuerpos de catálogo comercial (R&D, ebiosciences, Abcam), cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a ROR1; se describen dominios de unión al antígeno anti-ROR1 ilustrativos en WO 2011159847, US20130101607, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a TAG72; se describen dominios de unión al antígeno anti-TAG72 ilustrativos en Hombach et ál., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997); y Abcam ab691.

[0599] En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a FAP; se describen dominios de unión al antígeno anti-FAP ilustrativo en US 2009/0304718, que se incorporan a la presente mediante referencia. En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD44v6; se describen dominios de unión al antígeno anti-CD44v6

ilustrativos en Casucci et ál., Blood 122(20):3461-3472 (2013). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CEA es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Chmielewski et ál., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra EPCAM es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDRS, de un anticuerpo seleccionado entre MT110, Ab biespecífico EpCAM-CD3 (ver, por ejemplo, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596); Edrecolomab; 3622W94; ING-1; y adecatumumab (MT201). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra PRSS21 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito en la patente estadounidense n.º 8.080.650. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra IL-13Ra2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en los documentos WO2008/146911, WO2004087758, varios anticuerpos del catálogo comercial y WO2004087758. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra B7H3 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo MGA271 (Macrogenics). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra KIT es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.915.391, US20120288506, y varios anticuerpos del catálogo comercial. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD30 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.090.843 B1 y EP0805871. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GD3 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.253.263; patente estadounidense n.º 8.207.308; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577; y la patente estadounidense n.º 6.437.098. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD171 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Hong et ál., J Immunother 37(2):93-104 (2014). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra IL-11Ra es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo disponible en Abcam (n.º de cat. ab55262) o Novus Biologicals (n.º de cat. EPR5446). En otra modalidad, un dominio de unión al antígeno

nuevamente IL-11Ra es un péptido, ver, por ejemplo, Huang et ál., Cancer Res 72(1):271-281 (2012). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra PSCA es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Morgenroth et ál., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et ál., J of Oncology 2013 (2013), artículo ID 839831 (scFv C5-II); y la publicación de patente estadounidense n.º 20090311181. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra VEGFR2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Chinnasamy et ál., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010).En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra LewisY es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Kelly et ál., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et ál., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD24 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Maliar et ál., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012).En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD20 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab o GA101.En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra PDGFR-beta es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo Abcam ab32570. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra SSEA-4 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo MC813 (Señalización Celular), u otros anticuerpos disponibles comercialmente. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra el receptor alfa de folato es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo IMGN853, o un anticuerpo descrito en US20120009181; la patente estadounidense n.º 4.851.332, LK26: patente estadounidense n.º 5.952.484. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra ERBB2 (Her2/neu) es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo trastuzumab o pertuzumab. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra MUC1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo SAR566658.En algunos otros ejemplos más, el dominio de unión al antígeno contra EGFR es la porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo cetuximab,

panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab o matuzumab. En una modalidad, el dominio de unión al antígeno contra EGFRvIII se deriva o puede derivar de un dominio de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, scFv o VH y VL, de un anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o CAR descrito, por ejemplo, en la publicación PCT WO2014/130657 (En una modalidad, el CAR es un CAR descrito en WO2014/130657, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra NCAM es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del clon de anticuerpo 2-2B: MAB5324 (EMD Millipore). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra Ephrin B2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Abengozar et ál., Blood 119(19):4565-4576 (2012). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra el receptor de IGF-I es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 8.344.112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315 o PCT/US2006/022995.En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CAIX es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del clon de anticuerpo 303123 (R&D Systems). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra LMP2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.410.640 o US20050129701. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra gp100 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo HMB45, NKIbetaB o un anticuerpo descrito en WO2013165940 o US20130295007. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra tirosinasa es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.843.674; o serie estadounidense n.º 19/950.504048. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra EphA2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Yu et ál., Mol Ther 22(1):102-111 (2014). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GD3 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.253.263; la patente estadounidense n.º 8.207.308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577; o la patente estadounidense n.º 6.437.098. En algunos otros ejemplos

más, un dominio de unión al antígeno contra fucosil GM1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en US20100297138; o WO2007/067992. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra sLe es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo G193 (para lewis Y), ver Scott AM et ál, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), también como se describe en Neeson et ál, J Immunol mayo de 2013 190 (Suplemento del resumen de la reunión) 177.10. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GM3 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo CA 2523449 (mAb 14F7). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra HMWMAA es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Kmiecik et ál., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); patente estadounidense n.º 6.528.481; WO2010033866; o US 20140004124. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra o-acetil-GD2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo 8B6. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra TEM1/CD248 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Marty et ál., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et ál., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CLDN6 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), ver, por ejemplo, clinicaltrial.gov/show/NCT02054351. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra TSHR es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 8.603.466; la patente estadounidense n.º 8.501.415; o la patente estadounidense n.º 8.309.693. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GPRC5D es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo FAB6300A (R&D Systems); o LS-A4180 (Lifespan Biosciences).En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD97 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.846.911; de Groot et ál., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009); o un anticuerpo de R&D:MAB3734. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra ALK es una porción de unión

al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Mino-Kenudson et ál., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra ácido polisiálico es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Nagae et ál., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013).En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra PLAC1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Ghods et ál., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GloboH es una porción de unión al antígeno del anticuerpo VK9; o un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Kudryashov V et ál, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et ál., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et ál. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra NY-BR-1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Jager et ál., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83. (2007). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra WT-1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Dao et ál., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013); o WO2012/135854. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra MAGE-A1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Willemsen et ál., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-like scFv). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra la proteína 17 del esperma es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Song et ál., Target Oncol 2013, 14 de agosto (PMID: 23943313); Song et ál., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra Tie 2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo AB33 (Cell Signaling Technology). En una modalidad, un dominio de unión al antígeno contra MAD-CT-2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en PMID: 2450952; patente estadounidense n.º 7.635.753. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra el antígeno 1 relacionado con Fos es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo 12F9 (Novus Biologicals). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión

al antígeno contra MelanA/MART1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito en EP2514766 A2; o la patente estadounidense n.º 7.749.719.En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra los puntos de ruptura de translocación de sarcoma es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Luo et ál, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra TRP-2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Wang et ál, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CYP1B1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, de un anticuerpo descrito, por ejemplo, en Maecker et ál, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003). En una modalidad, un dominio de unión al antígeno contra RAGE-1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo MAB5328 (EMD Millipore). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra la transcriptasa inversa de telomerasa humana es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo número de catálogo: LS-B95-100 (Lifespan Biosciences). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra la carboxil esterasa intestinal es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo 4F12: número de catálogo: LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra mut hsp70-2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo Lifespan Biosciences: monoclonal: número de catálogo: LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD79a es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo Anti-CD79a anticuerpo [HM47/A9] (ab3121), disponible en Abcam; anticuerpo CD79A Anticuerpo n.º 3351 disponible en Cell Signaling Technology; o anticuerpo HPA017748-Anti-anticuerpo CD79A producido en conejo, disponible en Sigma Aldrich. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD79b es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo polatuzumab vedotina, anti-CD79b descrito en Dornan et ál., “Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma” Blood. 24 de septiembre de 2009; 114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Publicación electrónica del 24 de julio de 2009, o el

anticuerpo biespecífico Anti-CD79b/CD3 descrito en “4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies” Resúmenes de la 56.ª reunión y exposición anual de ASH, San Francisco, Calif. 6 al 9 de diciembre de 2014. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD72 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo J3-109 descrito en Leuk Lymphoma. Junio de 1995; 18(1-2):119-22; Cancer Res 15 de marzo de 2009 69; 2358. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra LAIR1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo ANT-301 LAIR1, disponible en ProSpec; o anticuerpo anti-CD305 humano (LAIR1), disponible en BioLegend.

[0600] En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra FCAR es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo CD89/Anticuerpo FCAR (n.º de catálogo 10414-H08H), disponible en Sino Biological Inc. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra LILRA2 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo monoclonal LILRA2 (M17), clon 3C7, disponible en Abnova, o anticuerpo anti-LILRA2 de ratón, monoclonal (2D7), disponible en Lifespan Biosciences. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CD300LF es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo de molécula 1 similar a Anti-CMRF35 de ratón, Monoclonal[UP-D2], disponible en BioLegend, o anticuerpo de molécula 1 similar a Anti-CMRF35 de rata, monoclonal[234903], disponible en R&D Systems. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra CLEC12A es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo scFv biespecífico de linfocitos T Engager (BiTE) y ADC descritos en Noordhuis et ál., “Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1.times.CD3 BiTE Antibody” 53ª reunión y exposición anual de ASH, 10-13 de diciembre de 2011, y MCLA-117 (Merus). En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra BST2 (también llamado CD317) es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo Anti-CD317 de ratón, Monoclonal[3H4], disponible en Antibodies-Online o Anticuerpo anti-CD317 de ratón, monoclonal [696739], disponible en R&D Systems. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra EMR2 (también llamado CD312) es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR,

del anticuerpo Anti-CD312 de ratón, Monoclonal[LS-B8033] disponible de Lifespan Biosciences, o Anticuerpo anti-CD312 de ratón, monoclonal[494025] disponible en R&D Systems. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra LY75 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo antígeno 75 anti-linfocito de ratón, monoclonal[HD30] disponible en EMD Millipore o anticuerpo antígeno 75 anti-linfocito de ratón, Monoclonal[A15797] disponible en Life Technologies. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra GPC3 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo hGC33 descrito en Anticancer Drugs. 2010 noviembre; 21(10):907-916, o MDX-1414, HN3 o YP7, los tres descritos en FEBS Lett. 21 de enero de 2014; 588(2):377-82. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra FCRL5 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo anti-FcRL5 descrito en Mol Cancer Ther. Octubre de 2012; 11(10):2222-32. En algunos otros ejemplos más, un dominio de unión al antígeno contra IGLL1 es una porción de unión al antígeno, por ejemplo, CDR, del anticuerpo de polipéptido 1 similar a lambda antiinmunoglobulina de ratón, monoclonal [AT1G4] disponible en Lifespan Biosciences, anticuerpo de polipéptido 1 similar a lambda antiinmunoglobulina de ratón, monoclonal [HSL11] disponible en BioLegendSad.

[0601] En todavía algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno comprende una, dos, tres (por ejemplo, las tres) CDR de cadena pesada, HC CDR1, HC CDR2 y HC CDR3, de un anticuerpo enumerado anteriormente, y/o uno, dos, tres (por ejemplo, las tres) CDR de cadena ligera, LC CDR1, LC CDR2 y LC CDR3, de un anticuerpo enumerado anteriormente. En una modalidad, el dominio de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada y/o una región de cadena ligera variable de un anticuerpo enumerado anteriormente.

[0602] El dominio de unión al antígeno puede ser cualquier dominio que se una al antígeno que incluye, de modo no taxativo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado y un fragmento funcional de este, incluyendo un Fab, un Fab', un $F(ab')_2$, un Fv, un anticuerpo de cadena sencilla (por ejemplo, scFv), un minicuerpo, un diacuerpo, un anticuerpo de dominio único (“sdAb” o “nanocuerpos” o “camélidos”), o un dominio de unión Fc.

[0603] En algunos casos, puede resultar beneficioso que el dominio de unión al antígeno

derive de la misma especie en la que finalmente se utilizará el CAR. Por ejemplo, para uso en humanos, puede ser beneficioso que el dominio de unión al antígeno del CAR comprenda residuos humanos o humanizados para el dominio de unión al antígeno de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En algunos casos, el dominio de unión al antígeno es "entre especies" porque se une al antígeno homólogo en un primate no humano, tal como *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus*, para facilitar una prueba de inmunogenicidad del dominio de unión al antígeno en estos animales.

Dominio citoplástico de TFP o CAR

[0604] El dominio citoplasmático de TFP o CAR puede incluir un dominio de señalización intracelular. Un dominio de señalización intracelular generalmente es responsable de la activación de al menos una de las funciones efectoras normales de la célula inmunitaria en la que se ha introducido el CAR. El término "función efectora" se refiere a una función especializada de una célula. La función efectora de un linfocito T, por ejemplo, puede ser actividad citolítica o actividad auxiliar, incluida la secreción de citocinas. Por lo tanto, el término "dominio de señalización intracelular" se refiere a la parte de una proteína que transduce la señal de función efectora y dirige a la célula para que realice una función especializada. Aunque normalmente se puede emplear todo el dominio de señalización intracelular, en algunos casos no es necesario utilizar la cadena completa. En la medida en que se use una porción truncada del dominio de señalización intracelular, dicha porción truncada puede usarse en lugar de la cadena intacta siempre que transduzca la señal de la función efectora. Por lo tanto, se pretende que el término dominio de señalización intracelular incluya cualquier porción truncada del dominio de señalización intracelular suficiente para transducir la señal de la función efectora.

[0605] Los ejemplos de dominios de señalización intracelular para su uso en TFP o CAR de la invención incluyen las secuencias citoplasmáticas del receptor de linfocitos T (TCR) y los correceptores que actúan en conjunto para iniciar la transducción de señales después del acoplamiento del receptor de antígeno, así como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia recombinante que tenga la misma capacidad funcional.

[0606] Se sabe que las señales generadas a través del TCR solo son insuficientes para la activación completa del linfocito T y que también se requiere una señal secundaria y/o

coestimuladora. Por lo tanto, se puede decir que la activación de los linfocitos T está mediada por dos clases distintas de secuencias de señalización citoplasmática: aquellas que inician la activación primaria dependiente de antígeno a través del TCR (dominios de señalización intracelular primarios) y aquellas que actúan de manera independiente del antígeno para proporcionar una señal secundaria o coestimuladora (dominio citoplásmico secundario, por ejemplo, un dominio coestimulador).

[0607] Un dominio de señalización primario regula la activación primaria del complejo TCR de forma estimulante o de forma inhibidora. Los dominios de señalización intracelular primarias que actúan de manera estimuladora pueden contener motivos de señalización que se conocen como motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptores o ITAM.

[0608] Los ejemplos de ITAM que contienen dominios de señalización intracelular primarios que son de uso particular en la invención incluyen los de CD3 zeta, FcR gamma común (FCER1G), Fc gamma RIIa, FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10 y DAP12. En una modalidad, un CAR de la invención comprende un dominio de señalización intracelular, por ejemplo, un dominio de señalización primario de CD3-zeta.

[0609] En una modalidad, un dominio de señalización primario comprende un dominio ITAM modificado, por ejemplo, un dominio ITAM mutado que tiene actividad alterada (por ejemplo, aumentada o disminuida) en comparación con el dominio ITAM nativo. En una modalidad, un dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización intracelular primario que contiene ITAM modificado, por ejemplo, un dominio de señalización intracelular primario que contiene ITAM optimizado y/o truncado. En una modalidad, un dominio de señalización primario comprende uno, dos, tres, cuatro o más motivos ITAM.

[0610] El dominio de señalización intracelular de TFP o CAR puede comprender el dominio de señalización CD3-zeta por sí mismo o puede combinarse con cualquier otro dominio o dominios de señalización intracelular deseado útil en el contexto de un CAR de la invención. Por ejemplo, el dominio de señalización intracelular del CAR puede comprender una porción de la cadena zeta de CD3 y un dominio de señalización coestimulador. El dominio de señalización coestimulador se refiere a una porción del CAR que comprende el

dominio intracelular de una molécula coestimuladora. Una molécula coestimuladora es una molécula de superficie celular distinta de un receptor de antígeno o sus ligandos que se requiere para obtener una respuesta eficaz de los linfocitos a un antígeno. Ejemplos de tales moléculas incluyen CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, y un ligando que se une específicamente con CD83, y similares. Por ejemplo, se ha demostrado que la coestimulación de CD27 mejora la expansión, la función efectora y la supervivencia de las células CART humanas in vitro y aumenta la persistencia de los linfocitos T humanos y la actividad antitumoral in vivo (Song et ál. Blood. 2012; 119(3):696-706). Ejemplos adicionales de tales moléculas coestimuladoras incluyen CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp y CD19a.

[0611] Las secuencias de señalización intracelular dentro de la porción citoplásmica de la TFP o CAR de la invención pueden unirse entre sí en un orden aleatorio o específico. Opcionalmente, un enlazador oligo o polipeptídico corto, por ejemplo, de entre 2 y 10 aminoácidos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos) de longitud puede formar el enlace entre secuencia de señalización intracelular. En una modalidad, se puede utilizar un doblete de glicina-serina como enlazador adecuado. En una modalidad, se puede utilizar como enlazador adecuado un único aminoácido, por ejemplo, una alanina, una glicina.

[0612] En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender dos o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más dominios de señalización coestimuladores. En una modalidad, los dos o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más dominios de señalización coestimuladores, están separados por una molécula enlazadora, por

ejemplo, una molécula enlazadora descrita en la presente. En una modalidad, el dominio de señalización intracelular comprende dos dominios de señalización coestimuladores. En algunas modalidades, la molécula enlazadora es un residuo de glicina. En algunas modalidades, el enlazador es un residuo de alanina.

[0613] En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender el dominio de señalización de CD3-zeta y el dominio de señalización de CD28. En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender el dominio de señalización de CD3-zeta y el dominio de señalización de 4-1BB.

Dominio transmembrana de TFP o CAR

[0614] La región extracelular de TFP o CAR que comprende un dominio de unión al antígeno puede unirse a la región intracelular, por ejemplo mediante un dominio transmembrana. Un dominio transmembrana puede incluir uno o más aminoácidos adicionales adyacentes a la región transmembrana, por ejemplo, uno o más aminoácidos asociados con la región extracelular de la proteína de la que se deriva la transmembrana (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 , 6, 7, 8, 9, 10 o hasta 15 aminoácidos de la región extracelular) y/o uno o más aminoácidos adicionales asociados con la región intracelular de la proteína de la que se deriva la proteína transmembrana (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o hasta 15 aminoácidos de la región intracelular). En un aspecto, se utiliza el dominio transmembrana asociado a uno de los otros dominios de la PTF o CAR. En algunos casos, el dominio transmembrana se puede seleccionar o modificar mediante sustitución de aminoácidos para evitar la unión de dichos dominios a los dominios transmembrana de las mismas o diferentes proteínas de membrana de superficie, por ejemplo, para minimizar las interacciones con otros miembros del complejo receptor. En un aspecto, el dominio transmembrana es capaz de homodimerización con otra TFP en la superficie de los linfocitos TFP-T (u otro CAR en la superficie de los linfocitos CAR-T). En un aspecto diferente, la secuencia de aminoácidos del dominio transmembrana se puede modificar o sustituir de modo que se minimicen las interacciones con los dominios de unión del compañero de unión natural presente en el mismo TFP o CAR.

[0615] El dominio transmembrana puede derivar de una fuente natural o de una recombinante. Cuando la fuente es natural, el dominio puede derivar de cualquier proteína

transmembrana o unida a la membrana. En un aspecto, el dominio transmembrana es capaz de enviar señales al dominio o dominios intracelulares siempre que el TFP o CAR se haya unido a un objetivo. Un dominio transmembrana de uso particular en esta invención puede incluir al menos la o las regiones transmembrana de, por ejemplo, la cadena alfa, beta o zeta del receptor de linfocitos T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. Cuando se desee, se puede utilizar una secuencia bisagra o un enlazador para conectar el dominio extracelular al dominio transmembrana. Ejemplos no taxativos de secuencias bisagra son secuencias bisagra derivadas de una bisagra de inmunoglobulina (Ig) humana, por ejemplo, una bisagra de IgG4 o una bisagra de CD8a. En la técnica están disponibles una variedad de enlazadores, enlazadores oligo o polipeptídicos, para unir varios dominios entre sí. Pueden variar en longitud desde alrededor de 2 a 50 aminoácidos y variar en la composición de aminoácidos. Un enlazador comúnmente utilizado es uno enriquecido en glicina, por ejemplo, secuencia de aminoácidos de GGGGSGGGGS, o variaciones de esta.

[0616] En algunas modalidades, la célula que expresa TFP o CAR descrita en la presente puede comprender además múltiples tipos de TFP o CAR capaces de unirse a diferentes antígenos, o diferentes epítopos en el mismo antígeno. Por ejemplo, una célula que expresa TFP o CAR de la presente divulgación puede comprender una segunda TFP o CAR que incluye un dominio de unión al antígeno diferente, por ejemplo, al mismo objetivo (CD19 o BCMA) o una objetivo diferente (por ejemplo, CD123). En una modalidad, cuando la célula que expresa TFP comprende dos o más TFP o CAR diferentes, los dominios de unión al antígeno de los diferentes TFP o CAR pueden ser tales que los dominios de unión al antígeno no interactúen entre sí. Por ejemplo, una célula que expresa una primera y una segunda TFP puede tener un dominio de unión al antígeno de la primera TFP, por ejemplo, como un fragmento, por ejemplo, un scFv, que no forma una asociación con el dominio de unión al antígeno de la segunda TFP, por ejemplo, el dominio de unión al antígeno de la segunda TFP es un V_{HH}. De manera similar, una célula que expresa un primer y un segundo CAR puede tener un dominio de unión al antígeno del primer CAR, por ejemplo, como un fragmento, por ejemplo, un scFv, que no forma una asociación con el dominio de unión al antígeno del segundo CAR, por ejemplo, el dominio de unión al

antígeno del segundo CAR es un V_{HH}.

[0617] En algunas otras modalidades, la célula que expresa TFP o CAR descrita en la presente puede expresar además otro agente, por ejemplo, un agente que mejora la actividad de una célula que expresa TFP o CAR. Por ejemplo, en una modalidad, el agente puede ser un agente que inhiba una molécula inhibidora. Las moléculas inhibidoras, por ejemplo, PD1, pueden, en algunas modalidades, disminuir la capacidad de una célula que expresa TFP o CAR para generar una respuesta efectora inmunitaria. Ejemplos de moléculas inhibidoras incluyen PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGFR beta. En una modalidad, el agente que inhibe una molécula inhibidora comprende un primer polipéptido, por ejemplo, una molécula inhibidora, asociada con un segundo polipéptido que proporciona una señal positiva a la célula, por ejemplo, un dominio de señalización intracelular descrito en la presente. En una modalidad, el agente comprende un primer polipéptido, por ejemplo, de una molécula inhibidora tal como PD1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 y TIGIT, o un fragmento de cualquiera de estos (por ejemplo, al menos una porción de un dominio extracelular de cualquiera de estos), y un segundo polipéptido que es un dominio de señalización intracelular descrito en la presente (por ejemplo, que comprende un dominio coestimulador (por ejemplo, 4-1BB, CD27 o CD28, por ejemplo, como se describe en la presente) y/o un dominio de señalización primario (por ejemplo, un dominio de señalización CD3 zeta descrito en la presente). En una modalidad, el agente comprende un primer polipéptido de PD1 o un fragmento de este (por ejemplo, al menos una porción de un dominio extracelular de PD1), y un segundo polipéptido de un dominio de señalización intracelular descrito en la presente (por ejemplo, un dominio de señalización CD28 descrito en la presente y/o un dominio de señalización CD3 zeta descrito en la presente). PD1 es un miembro inhibidor de la familia de receptores CD28 que también incluye CD28, CTLA-4, ICOS y BTLA. PD-1 se expresa en linfocitos B activados, linfocitos T y células mieloides (Agata et ál. 1996 Int. Immunol 8:765-75). Se ha demostrado que dos ligandos para PD1, PD-L1 y PD-L2 regulan por disminución la activación de los linfocitos T al unirse a PD1 (Freeman et ál. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et ál. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et ál. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). La inmunosupresión se puede revertir al inhibir la interacción local de PD1 con PD-L1.

[0618] En una modalidad, el agente comprende el dominio extracelular (ECD) de una molécula inhibidora, por ejemplo, la Muerte Programada 1 (PD1) puede fusionarse con un dominio transmembrana y opcionalmente un dominio de señalización intracelular tal como 41BB y CD3 zeta (también denominados en la presente como una TFP PD1). En una modalidad, la TFP PD1, cuando se usa en combinaciones con una TFP anti-CD19 descrita en la presente, mejora la persistencia del linfocito T. En una modalidad, la TFP o CAR comprende el dominio extracelular de PD 1. De manera alternativa, se proporcionan TFP o CAR que contienen un anticuerpo o fragmento de anticuerpo tal como un scFv que se une específicamente al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o al ligando de muerte programada 2 (PD-L2).

[0619] En algunas modalidades, la presente invención proporciona una población o una mezcla de poblaciones de células que expresan TFP o CAR, en las que la expresión o actividad de PTPN2 está regulada por disminución (por ejemplo, inhibida). En algunos ejemplos, la población de linfocitos T que expresan TFP comprende una mezcla de células que expresan diferentes TFP. La población de linfocitos TFP-T puede incluir una primera célula que expresa una TFP que tiene un dominio de unión anti-CD19 o anti-BCMA descrito en la presente, y una segunda célula que expresa una TFP que tiene un dominio de unión anti-CD19 o anti-BCMA diferente, por ejemplo, un dominio de unión anti-CD19 o anti-BCMA descrito en la presente que difiere del dominio de unión anti-CD19 en la TFP expresada por la primera célula. A modo de otro ejemplo, la población de células que expresan TFP puede incluir una primera célula que expresa una TFP que incluye un dominio de unión anti-CD19 o anti-BCMA, por ejemplo, como se describe en la presente, y una segunda célula que expresa una TFP que incluye un dominio de unión al antígeno a un objetivo distinto de CD19 o BCMA (por ejemplo, otro antígeno asociado a tumores). El mismo enfoque puede aplicarse a una mezcla de células que expresan CAR; las células individuales pueden apuntar a antígenos iguales o diferentes.

[0620] En la presente también se incluyen configuraciones de TFP o CAR adicionales conocidas en la técnica, incluidos CAR divididos, RCAR, así como otras combinaciones de TFP y CAR descritas en WO2016187349, US 9.856.497, WO2017123556, todos los cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

[0621] Se contemplan además células alogénicas que expresan CAR en las que se inhibe

su expresión o actividad de PTPN2. Por ejemplo, la célula puede ser un linfocito T alogénico, por ejemplo, un linfocito T alogénico que carece de expresión de un receptor de linfocitos T funcional (TCR) y/o antígeno leucocitario humano (HLA), por ejemplo, HLA clase I y/o HLA clase II. En particular, un linfocito T que carece de un TCR funcional puede diseñarse, por ejemplo, de manera que no exprese ningún TCR funcional en su superficie, o diseñarse de manera que no exprese una o más subunidades que comprenden un TCR funcional, o diseñado de tal manera que produce muy poco TCR funcional en su superficie. De manera alternativa, el linfocito T puede expresar un TCR sustancialmente deteriorado, por ejemplo, mediante expresión de formas mutadas o truncadas de una o más de las subunidades del TCR. El término "TCR sustancialmente deteriorado" significa que este TCR no provocará sustancialmente una reacción inmunitaria adversa en un hospedador.

[0622] Los linfocitos T alogénicos que carecen de expresión de un TCR y/o HLA funcional se pueden obtener mediante cualquier medio adecuado, que incluye la inactivación o atenuación génica de una o más subunidades de TCR o HLA. Por ejemplo, el linfocito T puede incluir una atenuación génica de TCR y/o HLA usando ARNip, ARNhc, un sistema CRISPR, un activador de la transcripción como una nucleasa efectora (TALEN) o una endonucleasa con dedos de zinc (ZFN).

[0623] En algunas modalidades, una célula alogénica puede ser una célula que no expresa o expresa en niveles bajos una molécula inhibidora, por ejemplo, mediante cualquier método descrito en la presente. Por ejemplo, la célula puede ser una célula que no expresa o expresa en niveles bajos una molécula inhibidora, por ejemplo, que puede disminuir la capacidad de una célula que expresa TFP o CAR para montar una respuesta efectora inmunitaria. Los ejemplos de moléculas inhibidoras incluyen PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), LAGS, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGF beta.

[0624] Las secuencias de ácido nucleico que codifican una TFP o CAR deseadas se pueden obtener usando métodos recombinantes conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, seleccionando bibliotecas de células que expresan el gen, derivando el gen de un vector que se sabe que lo incluye, o aislando directamente de células y tejidos que lo contienen, utilizando técnicas estándar. De manera alternativa, el gen de interés puede

producirse sintéticamente, en lugar de clonarse.Cuando se desea, las células que expresan TFP y CAR de la presente invención se generan utilizando vectores virales lentivirales.

[0625] Se pueden usar métodos convencionales virales y no virales de transferencia de genes para introducir secuencias que codifican TFP o CAR en una célula de interés, por ejemplo, una célula linfoide como se describe en la presente. Tales métodos se pueden usar para introducir las secuencias que codifican TFP o CAR en células en cultivo, que a su vez se administran a un sujeto. Los sistemas de administración de vectores no virales pueden incluir plásmidos de ADN, ARN (por ejemplo, una transcripción de un vector descrito en la presente), ácido nucleico libre y ácido nucleico formando complejos con un vehículo de administración, tal como un liposoma. Los sistemas de administración de vectores virales pueden incluir virus de ADN y ARN, que tienen genomas episomales o integrados después de su administración a la célula.

[0626] Los sistemas basados en virus pueden incluir vectores de virus retrovirales, lentivirus, adenovirales, adenoasociados y del herpes simple para la transferencia de genes. La integración en el genoma del hospedador puede ocurrir con los métodos de transferencia de genes de retrovirus, lentivirus y virus adenoasociados, que pueden dar como resultado la expresión a largo plazo de la secuencia insertada. Se pueden observar altas eficiencias de transducción en muchos tipos de células y tejidos objetivo diferentes.

[0627] Una célula linfoide en cuestión en la que su expresión y/o actividad de PTPN2 está regulada por disminución (por ejemplo, inhibida) encuentra una gran variedad de utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades asociadas con el antígeno al que se une la TFP o el CAR. Por ejemplo, la regulación por disminución de PTPN2 (por ejemplo, inhibición) mejora la expansión de las células linfoides, la función efectora y la supervivencia de los linfocitos T humanas que expresan TFP o CAR *in vitro*, y la persistencia de los linfocitos T humanos y la actividad antitumoral *in vivo*.

[0628] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la actividad de una célula efectora (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos NK, células KHYG). El método comprende típicamente: poner en contacto dicha célula efectora con una cantidad eficaz de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) de modo que la expresión y actividad de PTPN2 se regule por disminución (por ejemplo, se

inhiba) en dicha célula efectora. El aumento de la actividad efectora puede evidenciarse por la actividad citolítica contra una célula objetivo tal como una célula tumoral o cancerosa, o por la actividad auxiliar que incluye la liberación de citocinas. La evaluación de la función efectora aumentada se puede llevar a cabo utilizando cualquier método conocido en la técnica o divulgado en la presente. En algunos casos, la citotoxicidad de una célula efectora que expresa TFP o CAR como se describe en la presente puede ser mayor en respuesta a un tratamiento con inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en comparación con una célula linfoide de control que carece de tal tratamiento. Una célula efectora que expresa TFP o CAR tratada con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) puede ser alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 500 % o más citotóxico contra células tumorales o cancerosas en comparación con una célula efectora que carece del tratamiento. En algunas modalidades, un cambio en la citotoxicidad puede comprender comparar tal actividad antes y después de tratar la célula efectora con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente). En algunos otros casos, la liberación de citocinas citotóxicas de una célula efectora que expresa TFP o CAR como se describe en la presente puede ser mayor en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en comparación con una célula linfoide de control que carece de tal tratamiento. Las citocinas ilustrativas incluyen IFNγ, TNFα, CSF, TGFβ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, granzima y similares. La célula efectora que exprea TFP o CAR puede generar alrededor de 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces o mayor liberación de citocinas citotóxicas en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) en comparación con una célula linfoide de control que no está siendo expuesta al inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente).

[0629] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar al sujeto una cantidad eficaz de células linfoides, donde una célula linfoide individual comprende (a) una secuencia quimérica del receptor de linfocitos T que codifica una proteína de fusión del

receptor de linfocitos T (TFP), y/o (b) una secuencia de receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, donde cada uno de TFP y CAR, cuando están presentes, exhibe unión específica a un antígeno, y donde la expresión y /o la función de PTPN2 en dicha célula está regulada por disminución (por ejemplo, inhibida). En algunas modalidades de la divulgación, la regulación por disminución de la expresión y/o actividad de PTPN2 puede efectuarse mediante uno o más tipos de inhibidores de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) divulgados en la presente. Cuando se desea, la regulación por disminución de la expresión o actividad de PTPN2 tiene lugar de forma transitoria poniendo en contacto las células con un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) o un inhibidor de PTPN2 basado en ácido nucleico (por ejemplo, ARNip o ARNhc) que afirma tal regulación por disminución de forma transitoria sin integrarse en el genoma de la célula. De manera alternativa, la regulación por disminución de PTPN2 puede ocurrir permanentemente al poner en contacto la célula con un inhibidor de PTPN2 que interrumpe la expresión del gen PTPN2 de forma permanente al escindir tal gen con un inhibidor de PTPN2 basado en CRISPR.

[0630] En algunos ejemplos, la práctica del método en cuestión implica regular por disminución la expresión y/o actividad de PTPN2 en las células linfoides, *ex vivo*, antes de administrar una cantidad eficaz de células linfoides tratadas con PTPN2 (por ejemplo, células efectoras) al sujeto. La inhibición *ex vivo* se puede llevar a cabo antes, de forma simultánea con o después de la introducción del ácido nucleico que codifica TFP o CAR en la célula linfoide. Tal tratamiento *ex vivo* puede facilitar la expansión y proliferación de las células efectoras para producir un recuento de células que alcance una cantidad eficaz deseada para administrar a un sujeto. Tal tratamiento *ex vivo* también puede prolongar la persistencia de las células efectoras de supervivencia y la actividad antitumoral *in vivo*. Por ejemplo, una célula efectora de la presente invención cuando se infunde en un sujeto es capaz de destruir células tumorales o cancerosas en el sujeto. A diferencia de las terapias con anticuerpos, las células efectoras inmunitarias modificadas con TFP o modificadas con CAR (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos NK, células KHYG) pueden replicarse in vivo, lo que da como resultado una persistencia a largo plazo que puede conducir a un control sostenido del tumor. En diversos aspectos, las células efectoras inmunitarias (por ejemplo,

linfocitos T, linfocitos NK, células KHYG) administradas al sujeto, o su progenie, persisten en el sujeto durante al menos cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, diecinueve meses, veinte meses, veintiún meses, veintidós meses, veintitrés meses, dos años, tres años, cuatro años o cinco años después de la administración de los linfocitos T o linfocitos NK o células KHYG al sujeto.

[0631] Por consiguiente, la presente divulgación también proporciona un método para aumentar la eficacia terapéutica de una célula que expresa TFP o CAR dirigida a un tumor o antígeno asociado al tumor. En algunas modalidades, la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se produce *ex vivo*. En otras modalidades, la administración de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) se produce *in vivo* antes, de forma simultánea o después de que las células se hayan administrado a un sujeto, donde la célula puede haber estado expuesta previamente o no al inhibidor PTPN2 (por ejemplo, compuesto descrito en la presente) *ex vivo*.

[0632] En un aspecto, una célula efectora inmunitaria modificada con TFP o CAR completamente humana (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos NK, células KHGY) de la invención puede ser un tipo de vacuna para inmunización *ex vivo* y/o terapia in vivo en un mamífero incluido un ser humano.

[0633] Los métodos en cuestión que utilizan células linfoides que expresan TFP o CAR (incluidas, por ejemplo, células efectoras) que se dirigen a uno o más antígenos tumorales se pueden aplicar para tratar tumores sólidos y cánceres hematológicos. Por ejemplo, los métodos en cuestión se pueden aplicar a: leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA, sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos), linfoma relacionado con el SIDA (linfoma), linfoma primario del SNC (linfoma), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, infancia (cáncer de cerebro), tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales de la piel, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores bronquiales,

linfoma de Burkitt -ver linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide (gastrointestinal), tumores carcinoides infantiles, tumores cardíacos (corazón), tumor teratoide/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario del SNC, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide y síndrome de Sézary), carcinoma ductal in situ (CDIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio (cáncer de útero), ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma (cáncer de cabeza y cuello), sarcoma de Ewing (cáncer de hueso), tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, melanoma intraocular infantil, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de trompas de Falopio, histiocitoma fibroso óseo maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores extragonadales de células germinales, tumores de células germinales de ovario, cáncer testicular, enfermedad trofoblástica gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, tumores cardíacos, cáncer hepatocelular (de hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin de células de Langerhans, cáncer de hipofaringe (cáncer de cabeza y cuello), tumores de células de los islotes, tumores neuroendócrinos de páncreas, sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejido blando), cáncer de riñón (células renales), cáncer de laringe (cáncer de cabeza y cuello), leucemia, cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, células no pequeñas y células pequeñas), linfoma, cáncer de mama masculino, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel), mesotelioma maligno, cáncer metastásico, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto (cáncer de cabeza y cuello), carcinoma del tracto medio, cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), neoplasia endócrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas, micosis fungoide (linfoma), síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, LMC, leucemia mieloide aguda (LMA), neoplasias mieloproliferativas, cáncer crónico de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de nasofaringe (cáncer de cabeza y cuello), neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no

microcítico, cáncer oral, cáncer de labio y de cavidad oral y cáncer de orofaringe (cáncer de cabeza y cuello), osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, tumores neuroendócrinos de páncreas (tumores de células de los islotes), papilomatosis (laríngea infantil), paraganglioma, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello), feocromocitoma, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma del sistema nervioso central primario (SNC), cáncer peritoneal primario, cáncer rectal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello), sarcoma, rabdomiosarcoma infantil (sarcoma de tejidos blandos), tumores vasculares infantiles (sarcoma de tejidos blandos), sarcoma de Ewing (cáncer de huesos), Sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos), osteosarcoma (cáncer de huesos), sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino, síndrome de Sézary (linfoma), cáncer de piel, cáncer de piel infantil, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas de piel, cáncer escamoso de cuello con cáncer primario oculto metastásico (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de estómago (gástrico), linfoma de linfocitos T, cáncer cutáneo, testicular, cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello), cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer de hipofaringe, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y de uréter (cáncer de riñón (células renales)), uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición (cáncer de riñón (células renales), cáncer de uretra, cáncer de útero, endometrio, sarcoma uterino, cáncer vaginal, tumores vasculares (sarcoma de tejido blando), cáncer de vulva y tumor de Wilms y otros tumores de riñón infantiles, y cualquiera de los cánceres antes mencionados que exhiben expresión y/o actividad de PTPN2 en las células cancerosas.

[0634] La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una célula que expresa TFP o CAR, por ejemplo, una pluralidad de células que expresan TFP, tal como se describe en la presente, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéutica o fisiológicamente aceptables. Tales composiciones pueden comprender amortiguadores tales como solución salina amortiguada neutra, solución salina amortiguada con fosfato y similares; carbohidratos

tales como glucosa, manosa, sacarosa o dextranos, manitol; proteínas; polipéptidos o aminoácidos tales como glicina; antioxidantes; agentes quelantes tales como EDTA o glutatión; adyuvantes (por ejemplo, hidróxido de aluminio); y conservantes. Las composiciones de la presente invención están en un aspecto formuladas para administración intravenosa.

[0635] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en una forma apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir). La cantidad de administración estará determinada por factores tales como la condición del sujeto y el tipo y gravedad de la enfermedad del sujeto, aunque las dosis apropiadas pueden determinarse mediante ensayos clínicos.

[0636] En una modalidad, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de, por ejemplo, no hay niveles detectables de un contaminante, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en endotoxina, micoplasma, lentivirus competente en replicación (RCL), p24, ácido nucleico VSV-G, Gag de VIH, perlas recubiertas anti-CD3/anti-CD28 residuales, anticuerpos de ratón, suero humano combinado, albúmina sérica bovina, suero bovino, componentes de medios de cultivo, componentes de plásmidos o células empaquetadoras de vectores, una bacteria y un hongo. En una modalidad, la bacteria es al menos una seleccionada del grupo que consiste en*Alcaligenes faecalis, Candida albicans, Escherichia coli, Haemophilus influenza, Neisseria meningitides, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia* y *Streptococcus pyogenes* grupo A.

[0637] La cantidad eficaz precisa de las composiciones de la presente invención a administrar puede ser determinada por un médico teniendo en cuenta las diferencias individuales en edad, peso, tamaño del tumor, extensión de la infección o metástasis y condición del sujeto. En general, se puede afirmar que una composición farmacéutica que comprende los linfocitos T descritos en la presente se puede administrar en una dosis de 10^4 a 10^9 células/kg de peso corporal, en algunos casos 10^5 a 10^6 células/kg de peso corporal, incluidos todos los valores enteros dentro de esos intervalos. Las composiciones de linfocitos T también se pueden administrar múltiples veces a estas dosis. Las células se pueden administrar usando técnicas de infusión que se conocen comúnmente en inmunoterapia (ver, por ejemplo, Rosenberg et ál., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988).

[0638] En algunos ejemplos, puede desearse administrar linfocitos T activados a un sujeto y luego volver a extraer sangre (o realizar una aféresis), activar linfocitos T a partir de ellos de acuerdo con la presente invención y reinfundir al paciente estos linfocitos T activados y expandidos. Este proceso se puede realizar varias veces cada pocas semanas. En determinados aspectos, los linfocitos T pueden activarse a partir de extracciones de sangre de 10 cc a 400 cc. En determinados aspectos, los linfocitos T se activan a partir de extracciones de sangre de 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc o 100 cc. En algunas modalidades, las composiciones de linfocitos T de la presente invención se administran mediante inyección i.v. Las composiciones de linfocitos T pueden inyectarse directamente en un tumor, ganglio linfático o sitio de infección.

[0639] En algunos ejemplos, un sujeto puede someterse a leucoféresis, donde los leucocitos se recogen, enriquecen o agotan ex vivo para seleccionar y/o aislar las células de interés, por ejemplo, linfocitos T. Estos aislados de linfocitos T pueden expandirse mediante métodos conocidos en la técnica y tratarse de manera que se puedan introducir una o más construcciones de TFP de la invención, creando así un linfocito T que expresa TFP o que expresa CAR de la invención.

[0640] Los siguientes ejemplos se dan con el fin de ilustrar diversas modalidades de la divulgación y no pretenden limitar la presente divulgación de ninguna manera. Los presentes ejemplos, junto con los métodos y composiciones descritos en la presente, son representativos al momento de las modalidades preferidas, son ilustrativos y no se pretende que sean limitaciones al alcance de la divulgación. A los expertos en la técnica se le ocurrirán cambios en estos y otros usos que se incluyen dentro del espíritu de la divulgación, tal como se define en el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLOS

[0641] Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente.

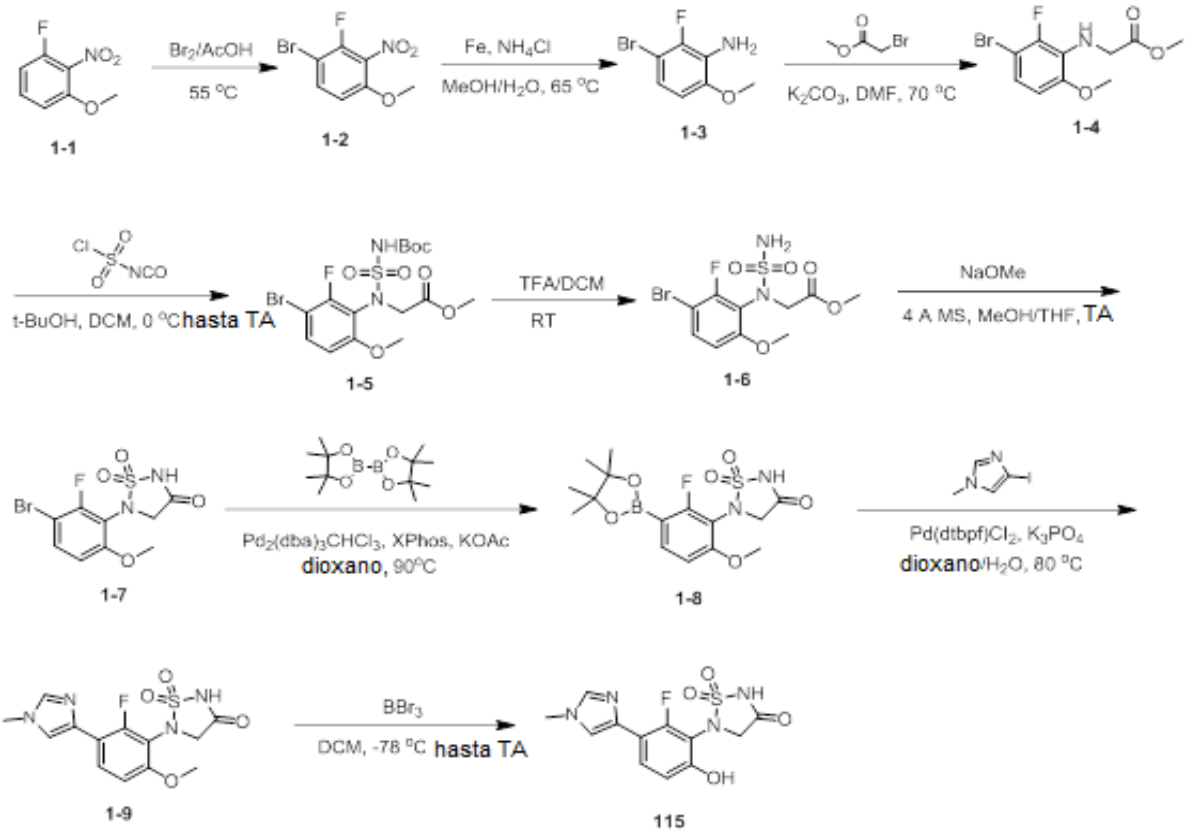
[0642] Tal como se utilizan en la presente, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

acetonitrilo (ACN o MeCN)	Diisopropiletilamina (DIPEA o DIEA)	etanol (EtOH)	espectroscopía de masas (MS)
ácido acético	4-(*N,N*-	acetato de etilo	Mesilo (Ms)

(AcOH)	dimetilamino)piridina (DMAP)	(EtOAc)	
acetilo (Ac)	1,2-dimetoxietano (DME)	cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)	resonancia magnética nuclear (NMR)
2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (BINAP)	*N,N*-dimetilformamida (DMF)	bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDS)	Fenilo (Ph)
Bencilo (Bn)	*N,N*-dimetilacetamida (DMA)	bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS)	*iso*-propilo (iPr/i-Pr)
carbamato de *terc*-butilo (BOC o Boc)	Dimetilsulfóxido (DMSO)	bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS)	cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC)
iso-butilo (i-Bu)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (Dppf o dppf)	anhídrido de litio y aluminio (LAH)	temperatura ambiente (ta)
terc-butilo (t-Bu)	Clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*′-etilcarbodiimida (EDC o EDCI)	espectrometría de masas por cromatografía líquida (LCMS)	*terc*-butildimetilsililo (TBS)
diclorometano (CH_2Cl_2) (DCM)	equivalente/s (eq)	metilo (Me)	Trietilamina (TEA)
hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H)	etilo (Et)	metanol (MeOH)	ácido trifluoroacético (TFA)
			Tetrahidrofurano (THF)

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto:

[0643] Ejemplo 1a: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 115)



[0644] A una mezcla del compuesto 1-1 (75 g, 438,6 mmol, 1,0 eq.) en AcOH (10 ml) que se enfriaba a 0 ˚C se le añadió gota a gota Br_2 (90 ml, 1754,4 mmol, 4,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (2 l) y se extrajo con EtOAc (2 l × 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 1-2 (108 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (dd, J = 9,0, 7,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,2, 1,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

[0645] A una mezcla del compuesto 1-2 (108 g, 432,0 mmol, 1,0 eq.) y NH_4Cl (188 g, 3520 mmol, 8,0 eq.) en MeOH/agua (400 ml/400 ml) se añadió Fe en polvo (98 g, 1760 mmol, 4,0 eq.), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (3 l) y se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1, 2,5 l × 3), se

secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 1-3 (84 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,77 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

[0646] A una mezcla del compuesto 1-3 (20 g, 90,9 mmol, 1,0 eq.) y K_2CO_3 (50 g, 363,6 mmol, 4,0 eq.) en DMF anhidro se le añadió 2-bromoacetato de metilo (20 g, 127,3 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en Ar durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (700 ml) y se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1, 600 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0-10/1) para proporcionar el compuesto 1-4 (13 g). LC-MS *m/z*: 294,1$[M+H]^+$.

[0647] A una mezcla enfriada (0 °C) de cloruro sulfurisocianátido (50,2 g, 356,0 mmol, 8,0 eq.) en DCM anhidro (150 ml) se añadió *t*-BuOH (26,3 g, 356,0 mmol, 8,0 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego una solución del compuesto 1-4 (13 g, 44,5 mmol, 1,0 eq.) y TEA (72 g, 712,0 mmol, 16,0 eq.) en DCM anhidro (150 ml) se añadió a gotas a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con H_2O (400 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0-1/1) para proporcionar el compuesto 1-5 (14,5 g). LC-MS *m/z*: 469,0 $[M-H]^-$.

[0648] A una mezcla del compuesto 1-5 (14,5 g, 30,8 mmol, 1,0 eq.) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8-9 con $NaHCO_3$ ac. (sat.) y se extrajo con DCM (150 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto 1-6 (9,0 g), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS *m/z*: 368,9 $[M-H]^-$.

[0649] A una mezcla del compuesto 1-6 (9,0 g, 24,2 mmol, 1,0 eq.) y tamiz molecular 4A (10 g) en MeOH anhidro/THF (15 ml/90 ml) se añadió NaOMe (22 ml, 121 mmol, 5,4 M en MeOH, 5,0 eq.) bajo Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

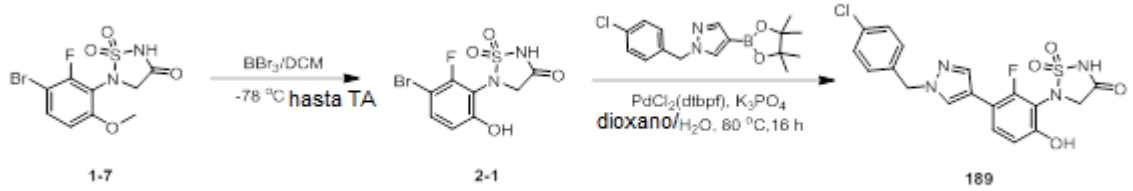
mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH/EtOAc (0-15 %) para proporcionar el compuesto 1-7 (7,2 g). LC-MS *m/z*: 338,8 $[M-H]^-$.

[0650] A una mezcla del compuesto 1-7 (2 g, 5,92 mmol, 1,0 eq.) y KOAc (1,74 g, 17,75 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (30 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,76 g, 14,8 mmol, 2,5 eq.), X-phos (1,13 g, 2,37 mmol, 0,4 eq.) y $Pd_2(dba)_3CH_3Cl$ (1,22 g, 1,18 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH = 1/0-4/1 para proporcionar el compuesto 1-8 (1,5 g). LC-MS *m/z*: 385,1 $[M-H]^-$.

[0651] A una mezcla del compuesto 1-8 (100 mg, 0,259 mmol, 1,0 eq.), 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol (81 mg, 0,389 mmol, 1,5 eq.) y K_3PO_4 (165 mg, 0,777 mmol, 3 eq.) en dioxano (6 ml) y H_2O (1,5 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg, 0,026 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (0-50 %) para obtener el compuesto 1-9 (122 mg). LC-MS *m/z*: 338,9 $[M-H]^-$.

[0652] A una solución enfriada (-78 °C) del compuesto 1-9 (122 mg, 0,359 mmol, 1,0 eq.) en DCM anhidro (2,5 ml) se añadió BBr_3 (2,5 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de N_2 durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml) y se ajustó a pH = 8-9 con $NH_3 \cdot H_2O$ a -78 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa ($NH_3 \cdot H_2O$) para obtener el compuesto 115 (3,8 mg). LC-MS *m/z*: 325,0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

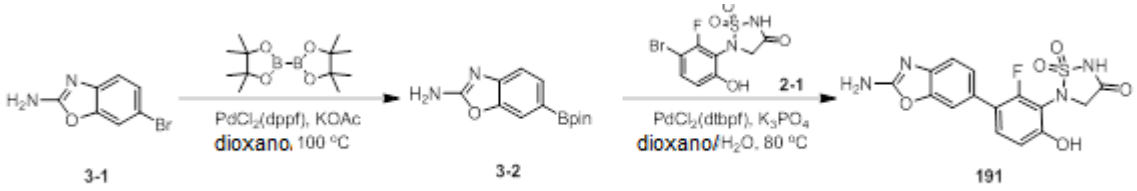
[0653] Ejemplo 1b: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 189)



[0654] A una mezcla enfriada (-78 °C) del compuesto 1-7 (3,0 g, 8,85 mmol, 1,0 eq.) en DCM anhidro (35 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (35 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con MeOH y después se ajustó el pH = 8-9 con $NH_3.H_2O$ (28 %, ac). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH/EtOAc (0-15 %) para proporcionar el compuesto 2-1 (2,0 g). LC-MS *m/z*: 324,9 $[M-H]^-$.

[0655] A una mezcla del compuesto 2-1 (80 mg, 0,246 mmol, 1,0 eq.), 1-(4-clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (118 mg, 0,369 mmol, 1,5 eq.) y K_3PO_4 (157 mg, 0,738 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (24 mg, 0,0369 mmol, 0,15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (0-100 %) para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa ($NH_3 \cdot H_2O$) para obtener el compuesto 189 (22,9 mg). LC-MS *m/z*: 435,0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H).

[0656] Ejemplo 1c: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 191)

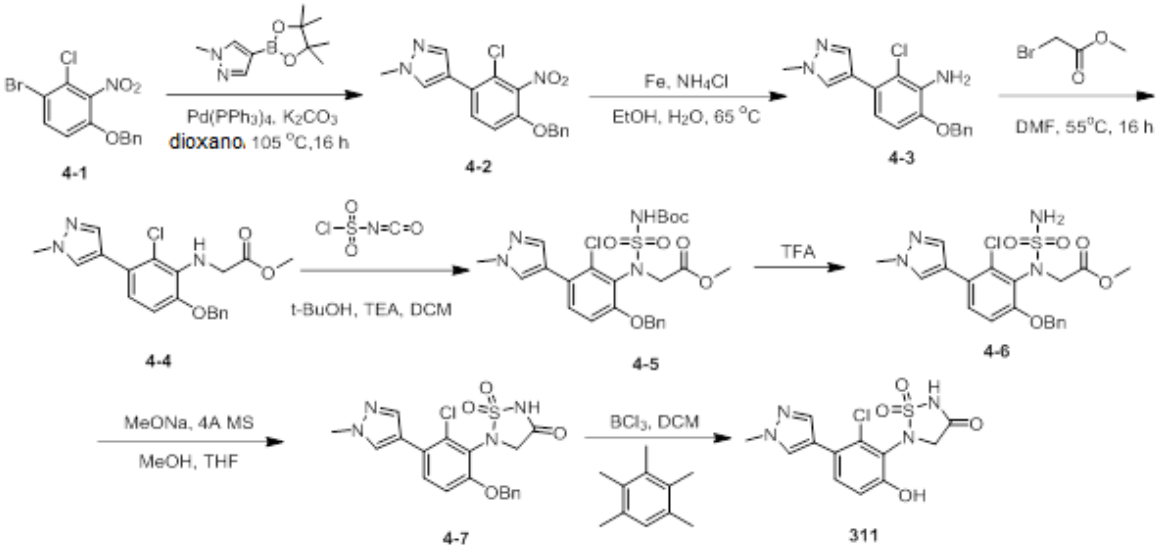


[0657] A una mezcla del compuesto 3-1 (300 mg, 1,48 mmol, 1,0 eq.) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (715 mg, 2,82 mmol, 2,0 eq.) en dioxano anhidro (3 ml) se añadieron KOAc (405 mg, 4,23 mmol, 3,0 eq.) y $PdCl_2$(dppf) (115 mg, 0,014 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0-5/1) para obtener el compuesto 3-2 (163 mg). LC-MS *m/z*: 261,2 $[M+H]^+$.

[0658] A una mezcla del compuesto 3-2 (53 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.), compuesto 2-1 (63 mg, 0,24 mmol, 1,5 eq.) y K_3PO_4 (103 mg, 0,45 mmol, 3,0 eq.) en dioxano/H_2O (2 ml/0,5 ml) se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (11 mg, 0,016 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC en Ar durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/acetato de etilo (0-20 %) para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (NH_4HCO_3) para obtener el compuesto 191 (8,9 mg). LC-MS *m/z*: 377,0 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H).

[0659] Ejemplo 1d: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-cloro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 311)



[0660] A una mezcla del compuesto 4-1 (400 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq) en dioxano (5 ml) se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (293 mg, 1,41 mmol, 1,2 eq), H_2O (0,5 ml), K_2CO_3 (324 mg, 2,34 mmol, 2,0 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (136 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 105 ºC en N_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna (PE/EA=2:1) para dar un compuesto 4-2 (380 mg). ESI-MS *m/z*: 344,0 $[M+H]^+$.

[0661] A una mezcla del compuesto 4-2 (380 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) en EtOH (10 ml) se le

añadieron NH_4Cl (475 mg, 8,88 mmol, 8,0 eq), Fe (248 mg, 4,44 mmol, 4,0 eq.) y H_2O (2 ml). La mezcla se agitó a 65 ^oC en N_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EA (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna (PE/EA=2:1) para dar un compuesto 4-3 (175 mg). ESI-MS *m/z*: 314,0 $[M+H]^+$.

[0662] A una mezcla del compuesto 4-3 (110 mg, 0,351 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de metilo (81 mg, 0,527 mmol, 1,5 eq) y K_2CO_3 (146 mg, 1,05 mmol, 3,0 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 55 ^oC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con salmuera (3 X 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA = (3:1) para proporcionar el compuesto 4-4 (50 mg). ESI-MS *m/z*: 386,2 $[M+H]^+$.

[0663] A una mezcla de cloruro sulfurisocianatídico (184 mg, 1,3 mmol, 10 eq) en DCM (5 ml) se le añadió t-BuOH (96,2 mg, 1,3 mmol, 10 eq) a 0 ^oC en N_2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, se añadieron el compuesto 4-4 (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) y TEA (260,3 mg, 2,6 mmol, 20 eq) a 0 ^oC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en N_2. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4-5 (150 mg bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 565,2 $[M+H]^+$.

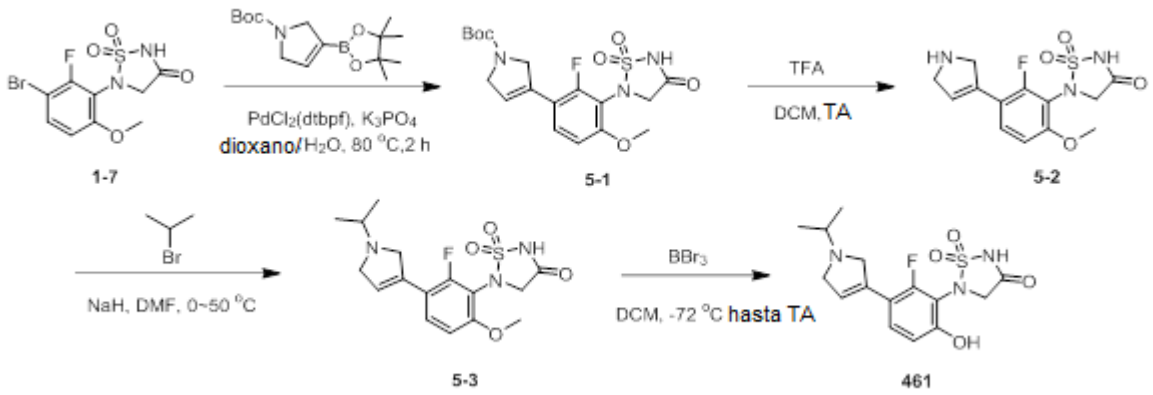
[0664] A la mezcla del compuesto 4-5 (150 mg, 0,266 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8-9 con solución $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con DCM (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 4-6 (100 mg bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 465,2 $[M+H]^+$.

[0665] A la mezcla del compuesto 4-6 (100 mg, 0,215 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadieron MS 4 Å (100 mg) y MeONa (0,3 ml, 5,4 M) en N_2. La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EA: MeOH=4:1) para proporcionar el compuesto 4-7 (50 mg). ESI-MS *m/z*: 431,0 $[M-H]^-$.

[0666] A la mezcla del compuesto 4-7 (50 mg, 0,116 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadieron 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (51,47 mg, 0,347 mmol, 3,0 eq) y BCl_3 (0,5 ml) a -78 ºC bajo N_2. La reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se inactivó con MeOH (5 ml) a -78 ºC y se ajustó a pH = 8-9 con NH_3**.** H_2O. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 311 (15 mg). ESI-MS *m/z*: $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

[0667] Ejemplo 1e: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 461)



[0668] A una mezcla del compuesto 1-7 (500 mg, 1,47 mmol, 1,0 eq), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (522 mg, 1,77 mmol, 1,2 eq) y K_3PO_4 (782 mg, 3,68 mmol, 2,5 eq) en dioxano (16 ml) y H_2O (4 ml) se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (96 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC en Ar durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (0-100 %) para dar el compuesto 5-1 (450 mg). ESI-MS *m/z*: 426,1 $[M-H]^-$.

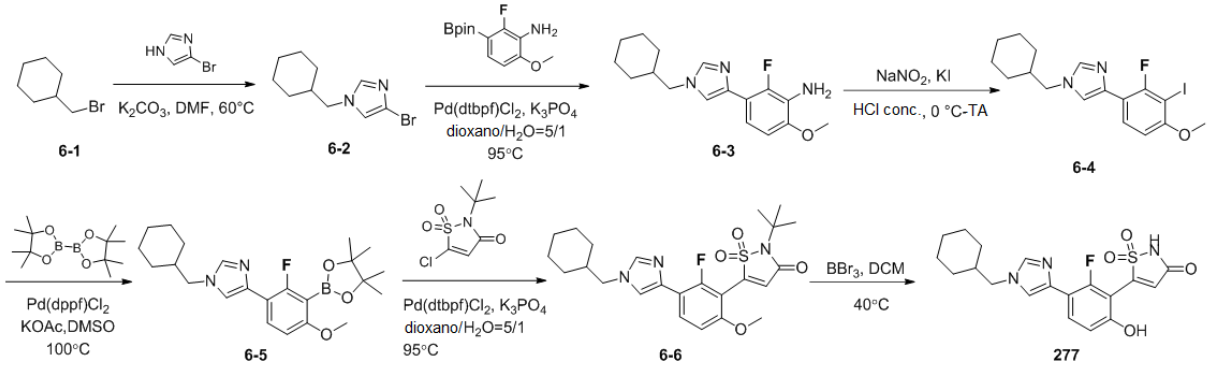
[0669] A una mezcla del compuesto 5-1 (835 mg, 1,95 mmol, 1,0 eq) en DCM (9 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna inversa

(NH_4HCO_3) para dar el compuesto 5-2 (534 mg). ESI-MS *m/z*: 326,1 $[M-H]^-$.

[0670] A una mezcla del compuesto 5-2 (150 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq) en DMF seca (2 ml) se le añadió NaH (29 mg, 0,73 mmol, 1,6 eq) bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 1 h. Luego, se añadió una solución de 2-bromopropano en DMF (2 ml) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de MeOH, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en acetato de etilo de 0 % a 100 %) para dar el compuesto 5-3 (45 mg). ESI-MS *m/z*: 368,1 $[M-H]^-$.

[0671] A una mezcla del compuesto 5-3 (45 g, 0,12 mmol, 1,0 eq) en DCM anhidro (1 ml) a -72 ºC se le añadió BBr_3 (1 ml) en una atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con MeOH a -72 ºC y después se ajustó a pH = 8-9 con $NH_3.H_2O$ (28 %, ac). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con MeOH y DMF y se filtró para eliminar la sal inorgánica. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto 461 (2,84 mg). ESI-MS *m/z*: 354,1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,31 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

[0672] Ejemplo 1f: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazol-3(2H)-ona (Compuesto 277)



[0673] Una mezcla del compuesto 6-1 (11 g, 62,5 mmol, 1,0 eq), 4-bromo-1H-imidazol (9 g, 62,5 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (26 g, 187,5 mmol, 3 eq) en DMF (100 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Esta mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml

x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna (EtOAc/PE=1/3) para dar el compuesto 6-2 en forma de un aceite incoloro (7,5 g). ESI-MS *m/z*: 245,0 $[M+H]^+$.

[0674] Una mezcla del compuesto 6-2 (5 g, 20,66 mmol, 1,0 eq), 2-fluoro-6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,5 g, 20,66 mmol, 1,0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2 (1,35 g, 2,07 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (13,14 g, 61,98 mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O= 5/1 (72 ml) se agitó en atmósfera de N_2 a 95 ºC durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna (EtOAc/PE=1/2) para proporcionar el compuesto 6-3 (2,6 g). ESI-MS *m/z*: 304,3 $[M+H]^+$.

[0675] Una solución del compuesto 6-3 (2,6 g, 8,6 mmol, 1,0 eq) en HCl conc. (60 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron KI (7,12 g, 43 mmol, 5 eq) y $NaNO_2$ (1,78 g, 25,7 mmol, 3 eq) a la solución anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (EtOAc/PE=1/1) para proporcionar el compuesto 6-4 (2,5 g). ESI-MS *m/z*: 415,0 $[M+H]^+$.

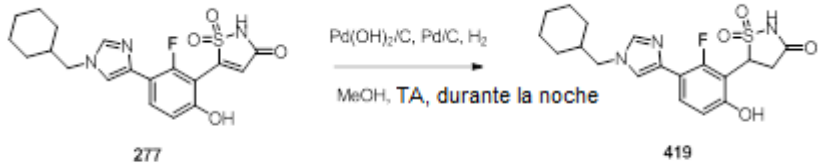
[0676] Una solución del compuesto 6-4 (2,5 g, 6,4 mmol, 1,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,1 g, 12,8 mmol, 2,0 eq), Pd(dppf)Cl_2 (468 mg, 0,64 mmol, 0,1 eq) y KOAc (18,8 g, 19,2 mmol, 3 eq) en DMSO (30 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (EtOAc/PE=1/1) para proporcionar el compuesto 6-5 (1,65 g). ESI-MS *m/z*: 415,0 $[M+H]^+$.

[0677] Una mezcla del compuesto 6-5 (1,65 g, 3,98 mmol, 1,0 eq), 1,1-dióxido de 2-(terc-butil)-5-cloroisotiazol-3(2H)-ona (710 mg, 3,18 mmol, 0,8 eq.), Pd(dtbpf)Cl_2 (261 mg, 0,4 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (2,5 g, 11,94 mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O=5/1 (25 ml) se agitó en atmósfera N_2 a 95 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna (EtOAc/PE=3/1) para proporcionar el compuesto 6-6 (770 mg). ESI-MS *m/z*: 476,2 $[M-H]^-$.

[0678] Se agitó una solución del compuesto 6-6 (770 mg, 1,62 mmol, 1,0 eq) en DCM (2

ml) a -60 °C y se añadió BBr_3 (10 ml) a la solución anterior. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se enfrió a -60 ºC, se inactivó con metanol y se ajustó a pH=8 con NH_3 en metanol. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto 277 (40,1 mg). ESI-MS *m/z*: 404,1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,86 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,80 – 1,72 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 3H), 1,32 – 1,20 (m, 3H), 1,07 – 0,97 (m, 2H).

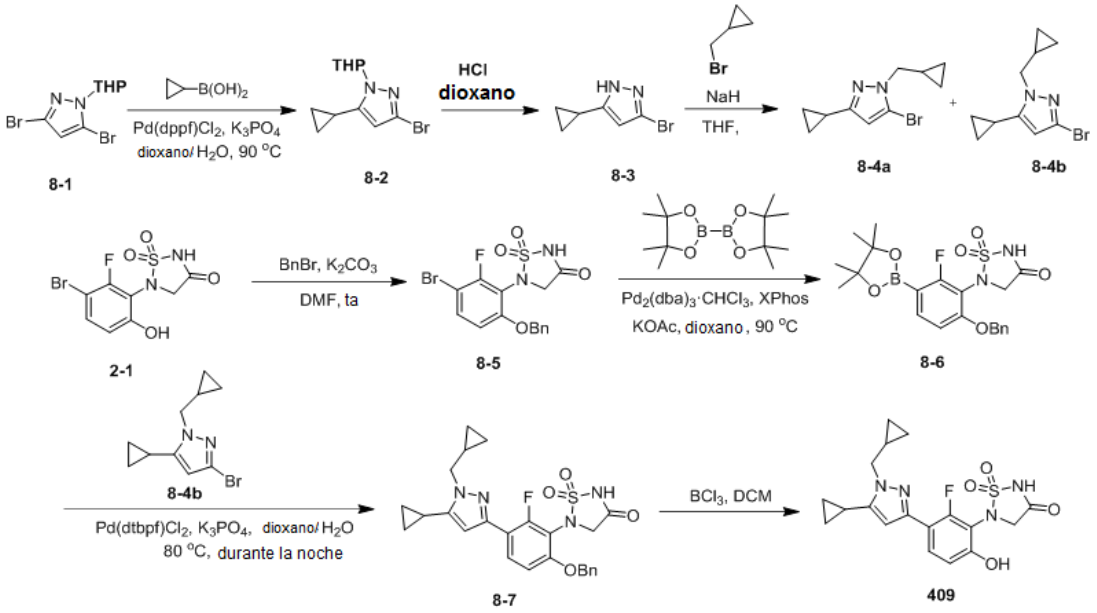
[0679] Ejemplo 1g: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazolidin-3-ona (Compuesto 419)



277 419

[0680] Una solución del compuesto 277 (800 mg), Pd/C (100 mg) y Pd $(OH)_2$/C (100 mg) en MeOH (20 ml) se agitó en H_2 a TA durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto 419 (27,97 mg). ESI-MS *m/z*: 406,3 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,38 – 5,31 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 6H), 1,38 – 1,16 (m, 4H), 1,07 – 0,97 (m, 2H).

[0681] Ejemplo 1h: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 409)



[0682] Una mezcla del compuesto 8-1 (2,00 g, 6,47 mmol, 1,0 eq), ácido ciclopropilborónico (631 mg, 7,34 mmol, 1,1 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg, 0,34 mmol, 0,05 eq) y K_3PO_4 (4,12 g, 19,42 mmol, 3,0 eq) en dioxano/H_2O (7,5 ml/1,5 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (EtOAc/PE=0-10 %) para proporcionar el compuesto 8-2 (900 mg).

[0683] A una mezcla del compuesto 8-2 (900 mg, 3,33 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 ml) se le añadió HCl/dioxano (5,0 ml, 4 M) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío para proporcionar el compuesto 8-3 (230 mg, bruto). ESI-MS *m/z*: 187,2 $[M+H]^+$.

[0684] A una mezcla del compuesto 8-3 (230 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió NaH (60 mg, 1,96 mmol, 1,5 eq). Después de agitar durante 30 min, se añadió (bromometil)ciclopropano (335 mg, 2.48 mmol, 2.0 eq) se agregó a 0 °Cy la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Esta mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3) y se combinó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (PE/EA=5/1) para proporcionar el compuesto 8-4a en forma de

un aceite incoloro (90 mg) y el compuesto 8-4b (70 mg). Para 8-4a: ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*): δ 5,91 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,89 (td, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H), 0,94 – 0,85 (m, 2H), 0,72 – 0,63 (m, 2H), 0,54 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,40 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H). Para 8-4b: ^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ 5,82 (s, 1H), 4,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 1H), 1,01 – 0,94 (m, 2H), 0,70 – 0,64 (m, 2H), 0,61 – 0,54 (m, 2H), 0,38 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

[0685] A una mezcla del compuesto 2-1 (20,7 g, 63,69 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (13,2 g, 95,54 mmol, 1,5 eq) y DMF anhidra (200 ml) se le añadió BnBr (10,89 g, 63,69 mmol, 1,0 eq) bajo Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente najo Ar durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH/EtOAc (0-15 %) para proporcionar el compuesto 8-5 (11,3 g). ESI-MS *m/z*: 412,9 $[M-H]^-$.

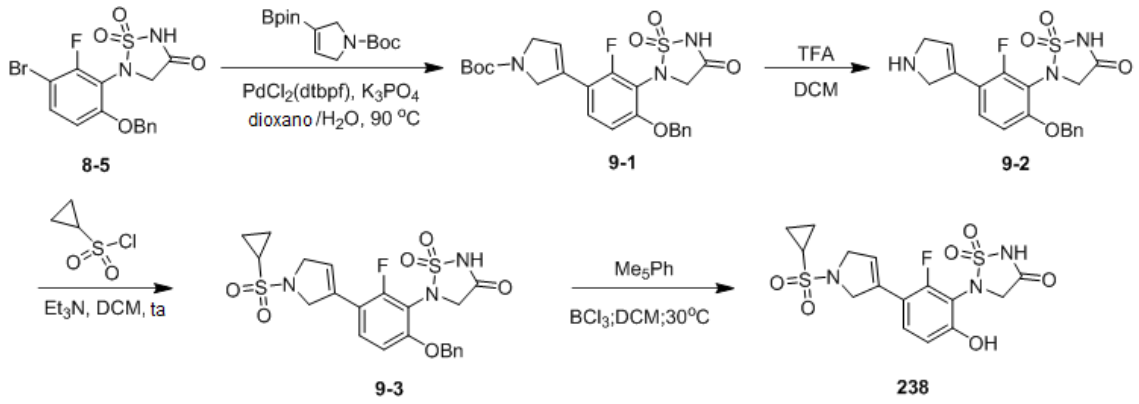
[0686] A una mezcla del compuesto 8-5 (11,3 g, 27,23 mmol, 1,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (17,28 g, 68,07 mmol, 2,5 eq), Xphos (5,19 g, 10,89 mmol, 0,4 eq) y KOAc (8,02 g, 81,69 mmol, 3,0 eq) en dioxano anhidro (200 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$**.**$CHCl_3$ (5,64 g, 5,45 mmol, 0,2 eq) bajo Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 ºC bajo Ar durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH/EtOAc (0-15 %) para proporcionar el compuesto 8-6 (9,5 g). ESI-MS *m/z*: 461,2 $[M-H]^-$.

[0687] Una mezcla del compuesto 8-4b (70 mg, 0,29 mmol, 1,5 eq), compuesto 8-6 (80 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2 (13 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (110 mg, 0,51 mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O= 5/1 (2,5 ml) se protegió con nitrógeno y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (DCM/MeOH=3/1) para proporcionar el compuesto 8-7 (70 mg). ESI-MS *m/z*: 495,2 $[M-H]^-$.

[0688] A una mezcla del compuesto 8-7 (70 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) y Me_5Ph (63 mg, 0,43 mmol, 3,0 eq) en DCM (2 ml) se añadió BCl_3 (2 ml) a -78 ° C. Luego de la adición, se agitó la mezcla a 30 ºC durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se inactivó mediante NH_3**.**MeOH gota a gota a -78 ºC hasta pH ~8. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (CAN/H_2O/NH_3.H_2O) para obtener el compuesto 409 (9,2 mg). ESI-MS *m/z*: 405,0 $[M-H]^-$;

^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*): δ 7,67 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,28 (m, 1H), 1,12 – 0,98 (m, 2H), 0,84 – 0,70 (m, 2H), 0,64 – 0,56 (m, 2H), 0,52 – 0,40 (m, 2H).

[0689] Ejemplo 1i: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 238)



[0690] A una mezcla del compuesto 8-5 (700 mg, 1,69 mmol, 1,0 eq), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 1,86 mmol, 1,1 eq) y K_3PO_4 (1.08 mg, 5,08 mmol, 3,0 eq) en dioxano (4 ml) y H_2O (1.0 ml) se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (110 mg, 0,17 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0-30 %) para dar el compuesto 9-1 (780 mg). ESI-MS *m/z*: 502,2 $[M-H]^-$.

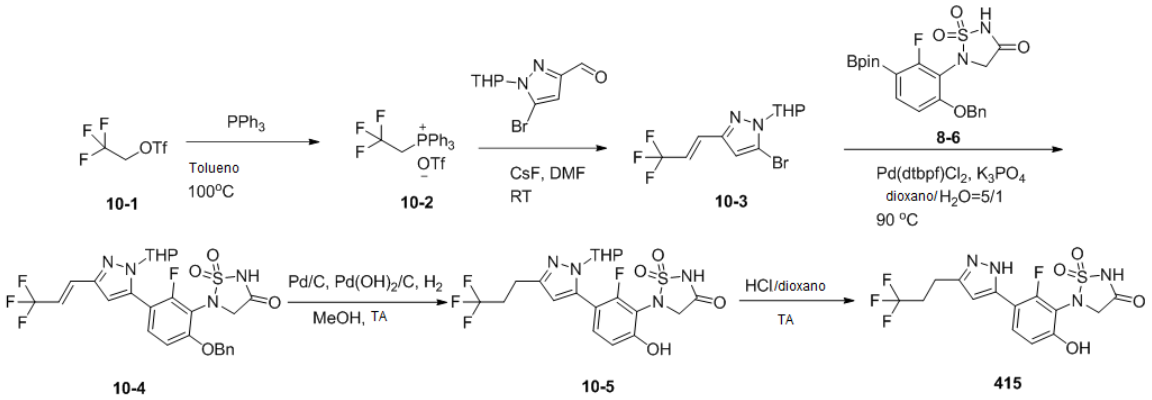
[0691] A una mezcla del compuesto 9-1 (780 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (885 mg, 7,76 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto 9-2 (860 mg). ESI-MS *m/z*: 402,2 $[M-H]^-$.

[0692] A una mezcla del compuesto 9-2 (260 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió Et_3N (130 mg, 1,29 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min, luego se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (110 mg, 0,78 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a ta bajo N_2 durante 16 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0-30 %) para obtener el compuesto 9-3 (300 mg). ESI-MS *m/z*: 506,1 $[M-H]^-$.

[0693] A una mezcla del compuesto 9-3 (60 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) y Me_5Ph (53 mg, 0,358

mmol, 3,0 eq) en DCM (2 ml) se añadió BCl_3 (2 ml) a -78 ° C. Luego de la adición, se agitó la mezcla a 30 ºC durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se inactivó mediante NH_3.MeOH gota a gota a -78 ºC hasta pH ~8. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (CAN/H_2O/NH_3.H_2O) para dar el compuesto 238 (7,8 mg). ESI-MS *m/z*: 416,1 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*): δ 7,19 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 1,02 – 0,95 (m, 4H).

[0694] Ejemplo 1j: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 415)



[0695] Una mezcla del compuesto 10-1 (1,0 g, 4,3 mmol, 1,0 eq) y PPh_3 (1,7 g, 1,7 mmol, 1,5 eq) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto 10-2 (3 g), que se usó a continuación sin purificación.

[0696] Una mezcla del compuesto 10-2 (2 g, bruto), 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo-3-carbaldehído (500 mg, 1,94 mmol, 1,0 eq) y CsF (1,48 g, 9,70 mmol, 5 eq) en DMF (15 ml) se agitó en N_2 a TA durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (EtOAc/PE=1/10) para proporcionar el compuesto 10-3 (130 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (ddd, *J* = 16,0, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,17 – 6,08 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,76 – 1,58 (m, 3H).

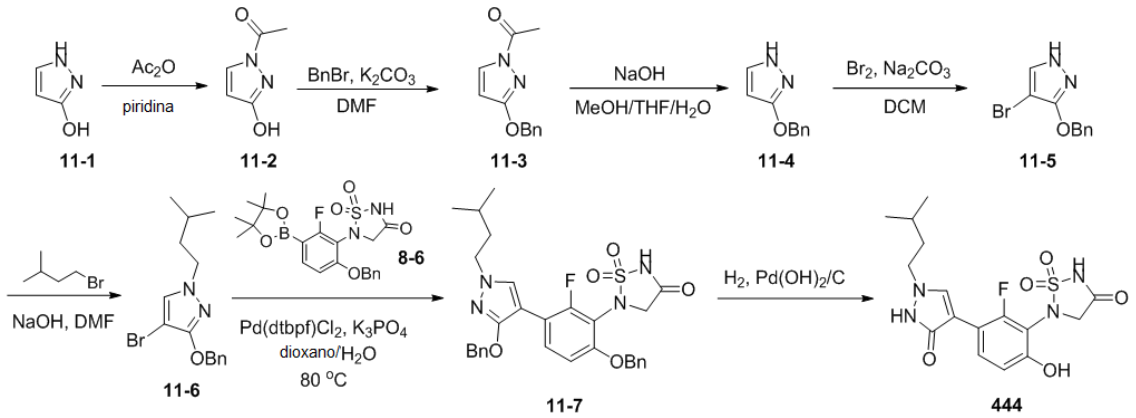
[0697] Una mezcla del compuesto 10-3 (112 mg, 0,34 mmol, 2,0 eq), compuesto 8-6 (80 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2 (13 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (108 mg, 0,51

mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O= 5/1 (3 ml) se agitó bajo nitrógeno a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna (DCM/MeOH=3/1) para proporcionar el compuesto 10-4 (100 mg). ESI-MS *m/z*: 579,2 $[M-H]^-$.

[0698] Una mezcla del compuesto 10-4 (100 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq), Pd/C (10 mg) y Pd $(OH)_2$/C (10 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a TA en H_2 (30 psi) durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto 10-5 (50 mg). ESI-MS *m/z*: 491,2 $[M-H]^-$.

[0699] Una mezcla del compuesto 10-5 (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) y HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 415 (12,6 mg). ESI-MS *m/z*: 407,2 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,58 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,66 – 2,51 (m, 2H).

[0700] Ejemplo 1k: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 444)



[0701] Se agitó una mezcla de 1H-pirazol-5-ol (11-1) (5,00 g, 59,11 mmol) y piridina (25 ml, 309,1 mmol) a 95 °C, luego se agitó una solución de anhídrido acético (5,6 ml, 59,35 mmol) en piridina (10 ml, 123,6 mmol) se añadió gota a gota durante un período de 3 minutos. Luego la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h más. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido se trituró en 40 ml de éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto 11-2 (7,1 g). ESI-MS *m/z*: 127,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 10,95 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

[0702] A una mezcla del compuesto 11-2 (7,1 g, 56,29 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (12 g, 84,44 mmol, 1,5 eq) en DMF (70 ml) se añadió BnBr (14,85 g, 84,44 mmol, 1,5 eq) a TA. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 16 horas bajo Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con H_2O (100 ml × 3), después se lavó con salmuera (100 ml × 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (0~20 %) para obtener el compuesto 11-3 (7,5 g). ESI-MS *m/z*: 217,1 $[M+H]^+$.

[0703] A una mezcla del compuesto 11-3 (7,5 g, 34,68 mmol, 1,0 eq) en THF (45 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió una solución de NaOH al 10 % (15 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 16 horas bajo Ar. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOH (20 ml) y H_2O (50 ml), luego se extrajo con EA (50 ml ×3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 11-4 (5,6 g). ESI-MS *m/z*: 175,2 $[M+H]^+$.

[0704] A una mezcla del compuesto 11-4 (1,05 g, 6,14 mmol, 1,0 eq) y Na_2CO_3 (640 mg, 6,14 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió Br_2 (0,31 ml, 6,14 mmol, 1,0 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo Ar. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ ac. (20 ml), se diluyó con H_2O (20 ml), y después se extrajo con DCM (30 ml ×3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (0~20 %) para obtener el compuesto 11-5 (1 g). ESI-MS *m/z*: 255,0 $[M+H]^+$.

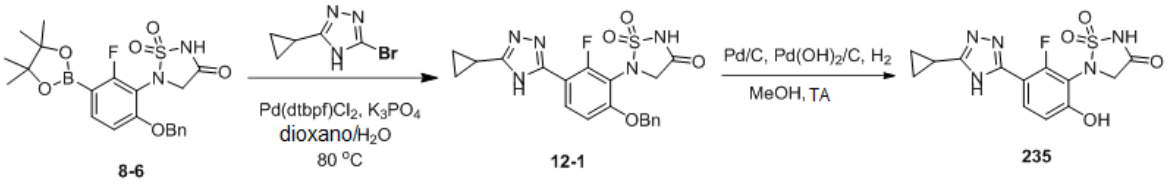
[0705] Una mezcla del compuesto 11-5 (500 mg, 1,98 mmol, 1,0 eq), 1-bromo-3-metilbutano (597 mg, 3,95 mmol, 2,0 eq) y NaOH (158 mg, 3,95 mmol, 2,0 eq) en DMF (7 ml) se agitó a TA durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con salmuera (10 ml ×3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (0~20 %) para obtener el compuesto 11-6 (580 mg). ESI-MS *m/z*: 325,0 $[M+H]^+$.

[0706] Una mezcla del compuesto 11-6 (126 mg, 0,39 mmol, 1,5 eq), compuesto 8-6 (120 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq), $PdCl_2$ (dtbpf) (26 mg, 0,039 mmol, 0,15 eq), y K_3PO_4 (165 mg, 0,78 mmol, 3,0 eq) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a 80 ^oC bajo Ar durante 16 h.

La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EA/MeOH (0~100 %) para proporcionar el compuesto 11-7 (120 mg). ESI-MS *m/z*: 577,2 $[M-H]^-$.

[0707] A una mezcla del compuesto 11-7 (120 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) en MeOH se le añadió $Pd(OH)_2$ (6 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó en H_2 (30 psi) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CAN/H_2O/NH_3.H_2O$) para proporcionar el compuesto 444 (26,0 mg). ESI-MS *m/z*: 397,0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,76 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 1,73 – 1,67 (m, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 0,96 – 0,93 (m, 6H).

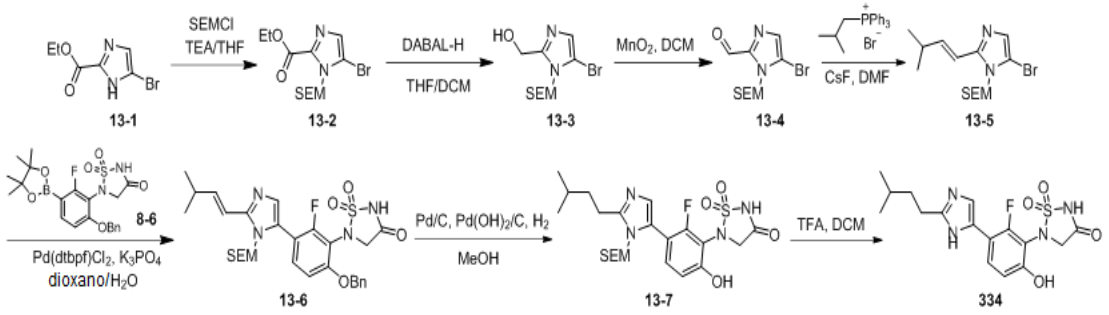
[0708] Ejemplo 1l: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 235)



[0709] Una mezcla del compuesto 8-6 (100 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq), 3-bromo-5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazolo (123 mg, 0,26 mmol, 0,5 eq), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (35 mg, 0,053 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (337 mg, 1,59 mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O = 5/1 (3 ml) se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna (DCM/MeOH=3/1) para proporcionar el compuesto 12-1 (70 mg). ESI-MS *m/z*: 442,1 $[M-H]^-$.

[0710] Una solución del compuesto 12-1 (60 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq), Pd/C (15 mg) y $Pd(OH)_2$/C (15 mg) en MeOH (5 ml) se agitó bajo H_2 (30 psi) a TA durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto 235 (2,30 mg). ESI-MS *m/z*: 352,1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7,75 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 4H).

[0711] Ejemplo 1m: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-isopentil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 334)



[0712] Una mezcla del compuesto 13-1 (700 mg, 3,2 mmol, 1,0 eq), SEMCl (1,07 g, 6,4 mmol, 2 eq) y TEA (970 mg, 9,6 mmol, 3 eq) en THF (10 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 13-2 (1,3 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0713] A una mezcla del compuesto 13-2 (300 m) en DCM (10 ml) se le añadió DABAL-H 1 M en THF (1 ml, 1 mmol, 1 eq) a 0 ^oC bajo N_2. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se inactivó la mezcla con agua helada (10 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 13-3 (250 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0714] A una mezcla del compuesto 13-3 (250 mg) en DCM (10 ml) se agregó MnO_2 (710 mg, 8,2 mmol, 10 eq) a TA. La mezcla se agitó a 40 ^oC durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 13-4 (113 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,74 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 30,4 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 0,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 9H).

[0715] Se agitó una mezcla del compuesto 13-4 (110 mg, 0,36 mmol, 1 eq), bromuro de isobutiltrifenilfosfonio (287 mg, 0,72 mmol, 2 eq) y CsF (164 mg, 1,08 mmol, 3 eq) en DMF (3 ml) se agitó bajo nitrógeno a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 13-5 (85 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

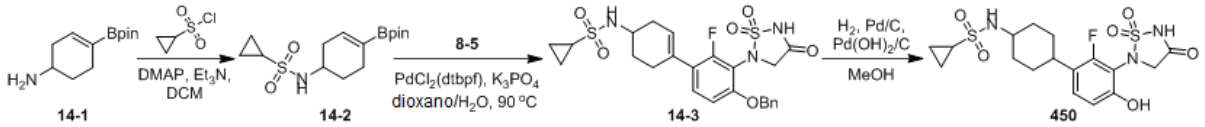
[0716] Una mezcla del compuesto 13-5 (85 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq), compuesto 8-6 (116

mg, 0,25 mmol, 1,0 eq), Pd(dtbpf)Cl_2 (16 mg, 0,025 mmol, 0,1 eq) y K_3PO_4 (159 mg, 0,75 mmol, 3 eq) en dioxano/H_2O= 5/1 (3 ml) se agitó bajo nitrógeno a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna (DCM/MeOH=3/1) para proporcionar el compuesto 13-6 (80 mg). ESI-MS *m/z*: 599,4 $[M-H]^-$.

[0717] Una solución del compuesto 13-6 (80 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq), Pd/C (15 mg) y Pd $(OH)_2$/C (15 mg) en MeOH (5 ml) se agitó bajo H_2 (30 psi) a TA durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto 13-7 (50 mg). ESI-MS *m/z*: 511,3 $[M-H]^-$.

[0718] A una mezcla del compuesto 13-7 (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 334 (6,2 mg). ESI-MS *m/z*: 381,0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

[0719] Ejemplo 1n: Síntesis de N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclohexil)ciclopropanosulfonamida (Compuesto 450)



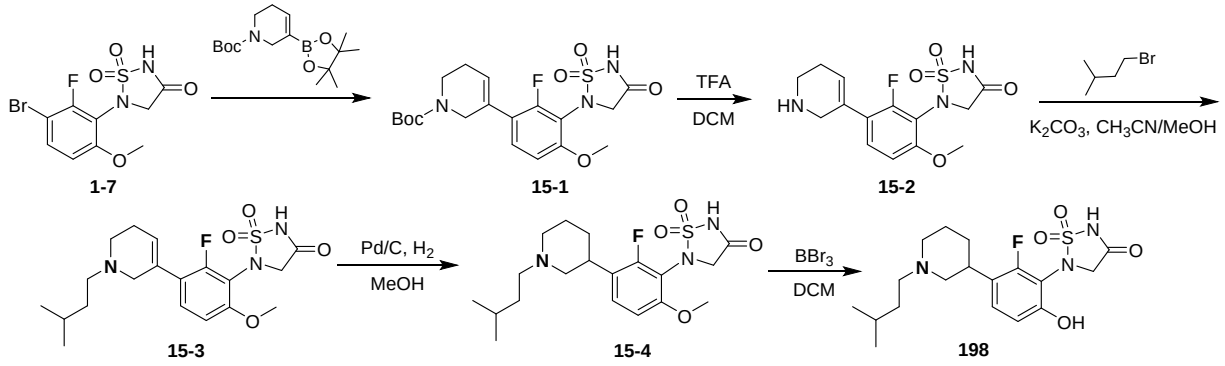
[0720] A una mezcla enfriada (0 °C) del compuesto **14-1** (200 mg, 0,90 mmol, 1,0 eq.), DMAP (11 mg, 0,090 mmol, 0,1 eq.) y Et_3N (0,4 ml, 0,27 mmol, 3,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de ciclopropanosulfonilo (152 mg, 1,10 mmol, 1,2 eq.) en DCM (1 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-5 %) para obtener el compuesto **14-2** (158 mg). ESI-MS *m/z*: 328,0 $[M+H]^+$.

[0721] A una mezcla del compuesto **14-2** (158 mg, 0,39 mmol, 2,0 eq.), compuesto **8-5** (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.) y K_3PO_4 (121 mg, 0,57 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (4 ml) y H_2O (1

ml) se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (12 mg, 0,019 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo Ar durante 16 horas, luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0-30 %) para obtener el compuesto **14-3** (109 mg). ESI-MS *m/z*: 534,2 $[M-H]^-$.

[0722] A una solución del compuesto **14-3** (89 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 ml) se le añadieron Pd/C (15 mg, 10 % en peso) y $Pd(OH)_2$ (15 mg, 20 % en peso), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN + 0.1 % $NH_3.H_2O$) para obtener el compuesto **450** (19,62 mg). ESI-MS *m/z*: 446,2 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,81 (dd, *J* = 31,4, 10,0 Hz, 1H), 2,55 (td, *J* = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,27 – 1,32 (m, 9H), 1,10 – 0,95 (m, 4H).

[0723] Ejemplo 1o: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentilpiperidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 198)



[0724] Una mezcla de reacción del compuesto **1-7** (150 mg, 0,443 mmol, 1,0 eq.), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (274 mg, 0,887 mmol, 2,0 eq.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (29 mg, 0,0443 mmol, 0,1 eq.) y K_3PO_4 (282 mg, 1,329 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 90 °C bajo N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EA (0/1-1/3) para dar el compuesto **15-1** (160 mg). ESI-MS *m/z*: 440,2 $[M-H]^-$.

[0725] Una solución del compuesto **15-1** (160 mg, 0,363 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a ta durante 1 hora, luego se concentró al vacío. El residuo se ajustó a pH de 8~9 con amoníaco y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

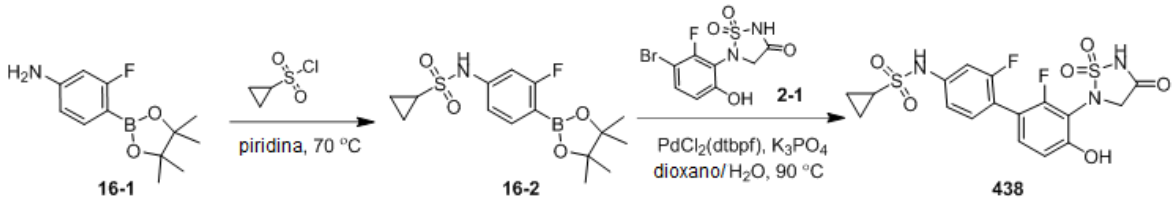
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/acetato de etilo (0/1-1/3) para obtener el compuesto **15-2** (130 mg). ESI-MS *m/z*: 340,2 $[M-H]^-$.

[0726] A una solución del compuesto **15-2** (130 mg, 0,381 mmol, 1,0 eq.) en MeOH/MeCN (2 ml/2 ml) se añadió 1-bromo-3-metilbutano (229 mg, 1,525 mmol, 4,0 eq.) y K_2CO_3 (315 mg, 2,286 mmol, 6,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h bajo N_2, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/acetato de etilo (0/1-1/3) para obtener el compuesto **15-3** (140 mg). ESI-MS *m/z*: 410,2 $[M-H]^-$.

[0727] A una solución del compuesto **15-3** (140 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 10 % en peso, húmedo). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h en H_2 (30 psi), luego se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto **15-4** (130 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 412,3 $[M-H]^-$.

[0728] A una solución del compuesto **15-4** (130 mg, 0,315 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió BBr_3 (1 ml) a -78 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo N_2, después se inactivó con MeOH y se ajustó a pH=8-9 con NH_4OH ac. a -78 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto **198** (21,92 mg). ESI-MS *m/z*: 398,3 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9,46 (s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,60 – 3,35 (m, 2H), 3,18 – 2,85 (m, 5H), 1,98 – 1,51 (m, 7H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[0729] Ejemplo 1p: Síntesis de N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2,2'-difluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanosulfonamida (Compuesto 438)

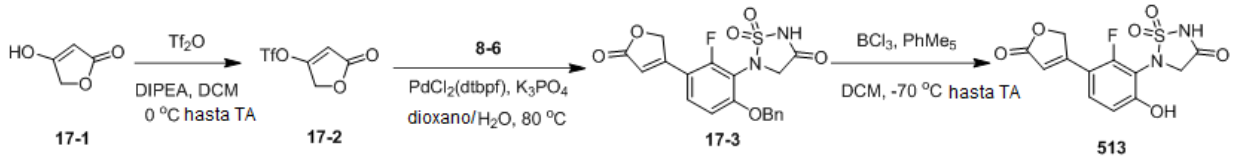


[0730] Una mezcla del compuesto **16-1** (250 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (294 mg, 2,10 mmol, 2,0 eq) en piridina (10 ml) se agitó a 70 °C bajo Ar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-30 %) para obtener el producto deseado **16-2** (200 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,25 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,75 (tt, *J* = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 12H), 1,01 – 0,95 (m, 4H).

[0731] A una mezcla del compuesto **16-2** (85 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq.), compuesto **2-1** (80 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq.) y K_3PO_4 (159 mg, 0,75 mmol, 3,0 eq.) en dioxano/H_2O (5 ml/1 ml) se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (16 mg, 0,025 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C en Ar durante la noche, después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O + NH_4HCO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto **438** (39,13 mg). ESI-MS *m/z*: 458,1 [M-H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) *δ* 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 1,15 – 0,95 (m, 4H).

[0732] Ejemplo 1q: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 513)

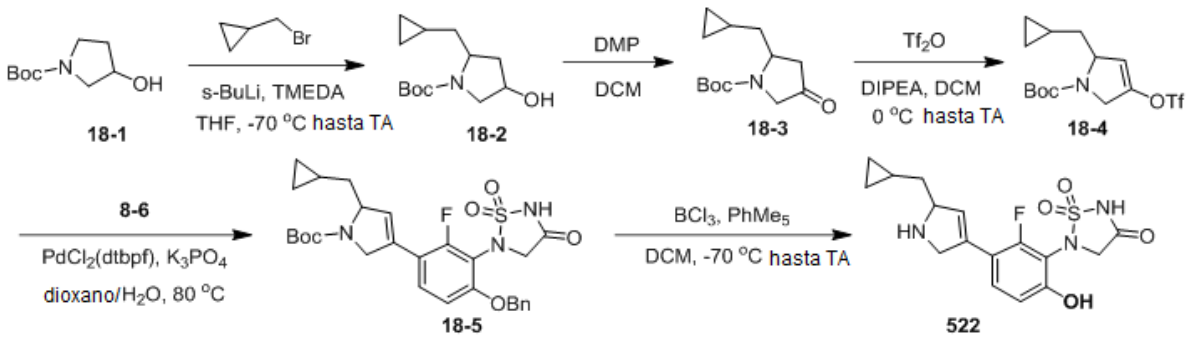


[0733] A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **17-1** (350 mg, 3,5 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (542 mg, 4,2 mmol, 1,2 eq.) en DCM (5 ml) se añadió una solución de Tf_2O (1,18 g, 4,2 mmol, 1,2 eq) en DCM (1 ml) en Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA en Ar durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-10 %) para obtener el compuesto **17-2** (400 mg). ESI-MS *m/z*: 233,0 [M+H]$^+$.

[0734] A una mezcla del compuesto **17-2** (400 mg, 1,7 mmol, 1,5 eq.), compuesto **8-6** (554 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq.) y K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol, 2,5 eq.) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (118 mg, 0,18 mmol, 0,15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo Ar durante 3 horas, luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0 a 30 %) para obtener el compuesto **17-3** (540 mg). ESI-MS *m/z*: 417,0 [M-H]$^-$.

[0735] A una solución enfriada (-70 °C) del compuesto **17-3** (45 mg, 0,108 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se le añadió $PhMe_5$ (47 mg, 0,323 mmol, 3,0 eq.), seguido de la adición gota a gota de BCl_3 (1 ml, 1 M en DCM) en Ar. Luego de la adición, se agitó la mezcla a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con MeOH (10 ml) a -70 °C y se ajustó a pH = 8-9 con $NH_3.H_2O$, luego se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O + NH_4HCO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto **513** (2,97 mg). ESI-MS *m/z*: 327,2 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,53 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

[0736] Ejemplo 1r: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(5-(ciclopropilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 522)



[0737] A una solución enfriada (-70 °C) del compuesto **18-1** (1,00 g, 5,35 mmol, 1,0 eq.) y TMEDA (1,24 g, 10,7 mmol, 2,0 eq.) en THF (15 ml) se le añadió s-BuLi (16,5 ml, 21,4 mmol, 1,3 M en hexano) gota a gota en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -65 °C durante 3 h, después se añadió gota a gota una solución de (bromometil)ciclopropano (2,14 g, 11,76 mmol, 2,2 eq) en THF (5 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente (TA) de forma natural y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. (sat. 120 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-30 %) para obtener el compuesto **18-2** (550 mg).

[0738] A una mezcla de compuesto **18-2** (150 mg, 0,622 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le agregó reactivo Dess-Martin (DMP) (792 mg, 1,87 mmol, 3,0 eq.) en partes a 0 °C. La

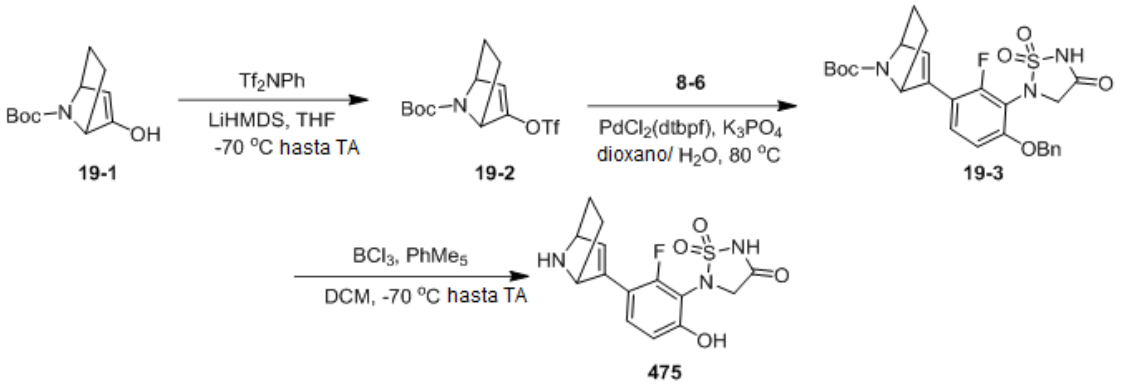
mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h, luego se trató con $NaHCO_3$ ac. (sat. 50 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-20 %) para obtener el compuesto **18-3** (125 mg).

[0739] A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **18-3** (125 mg, 0,523 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (675 mg, 5,23 mmol, 10,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió Tf_2O (737 mg, 2,62 mmol, 5,0 eq.) gota a gota bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, luego se trató con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-20 %) para obtener el compuesto **18-4** (60 mg).

[0740] A una mezcla del compuesto **18-4** (125 mg, 0,337 mmol, 1,0 eq.), compuesto **8-6** (171 mg, 0,370 mmol, 1,1 eq.) y K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (22 mg, 0,034 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C bajo Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeOH en EtOAc (0-20 %) para obtener el compuesto **18-5** (60 mg). ESI-MS *m/z*: 556,2 $[M-H]^-$.

[0741] A una mezcla enfriada (-70 °C) del compuesto **18-5** (90 mg, 0,161 mmol, 1,0 eq.) y $PhMe_5$ (72 mg, 0,484 mmol, 3,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió BCl_3 (1 ml, 1 M en DCM) gota a gota bajo Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) a -70 °C y se ajustó a pH = 8-9 con $NH_3.H_2O$, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O + NH_4HCO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto **522** (1,28 mg). ESI-MS *m/z*: 366,0 $[H-M]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,26 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,87 – 1,49 (m, 2H), 0,84 (s, 1H), 0,49 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 0,18 (s, 2H).

[0742] Ejemplo 1s: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(3-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Compuesto 475)



[0743] A una solución enfriada (-70 °C) del compuesto **19-1** (300 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 2,8 ml, 2,8 mmol, 2 eq.) gota a gota bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -65 °C durante 1 h, luego se añadió gota a gota una solución de Tf_2NPh (762 mg, 2,1 mmol, 1,5 eq.) en THF (5 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó con NH_4Cl ac. (sat. 40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-30 %) para obtener el compuesto **19-2** (710 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

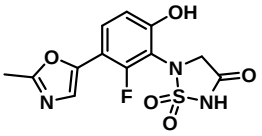
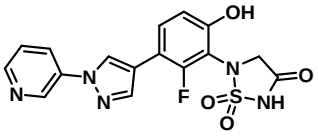
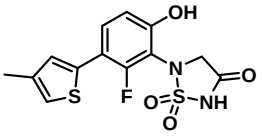
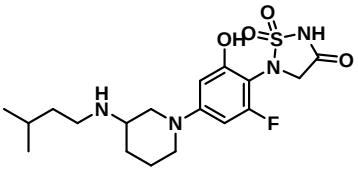
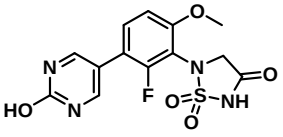
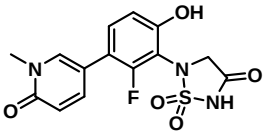
[0744] A una mezcla del compuesto **19-2** (97 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.), compuesto **8-6** (130 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.) y K_3PO_4 (178 mg, 0,84 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de Ar durante 16 h, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeOH en EtOAc (0-30 %) para obtener el compuesto **19-3** (130 mg) del producto deseado. ESI-MS *m/z*: 528,3 $[M-H]^-$.

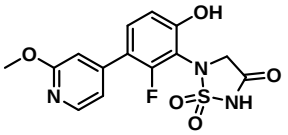
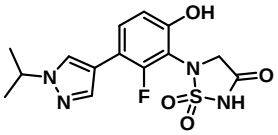
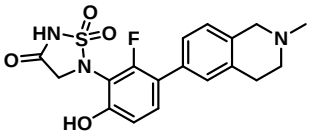
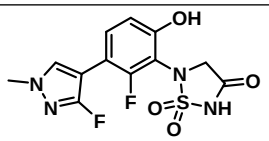
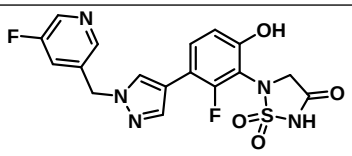
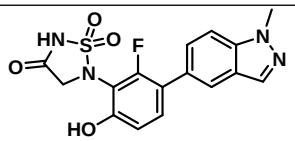
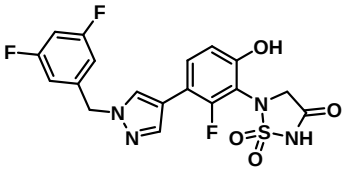
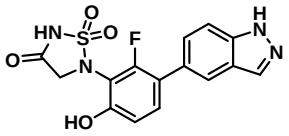
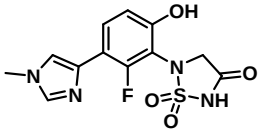
[0745] A una mezcla enfriada (-70 °C) del compuesto **19-3** (130 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq.) y $PhMe_5$ (109 mg, 0,74 mmol, 3,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió BCl_3 (2 ml, 1 M en DCM) gota a gota bajo Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (12 ml) a -70 °C y se ajustó a pH = 8-9 con $NH_3.H_2O$, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O + NH_4HCO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto **475** (1,90 mg). ESI-MS *m/z*: 338,0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5

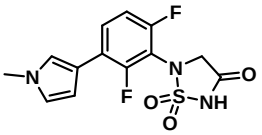
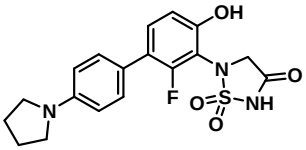
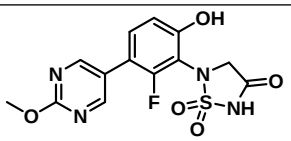
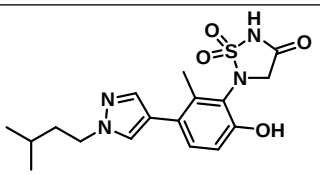
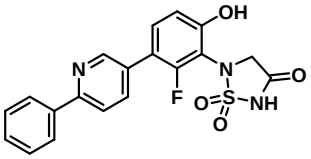
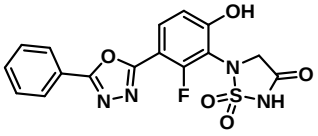
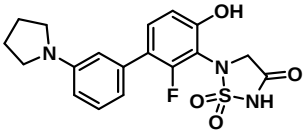
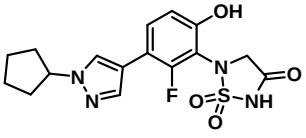
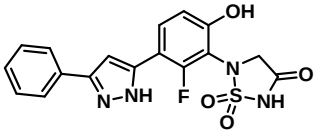
Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,18 (dd, *J* = 6,7, 2,5 Hz, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H).

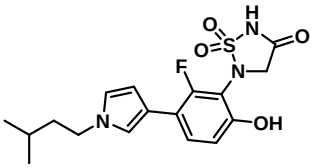
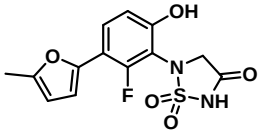
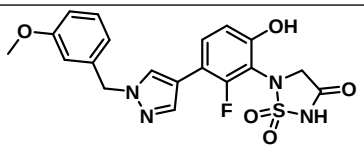
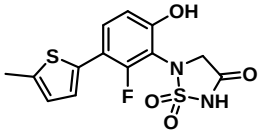
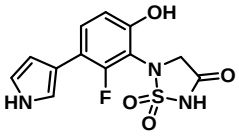
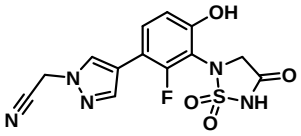
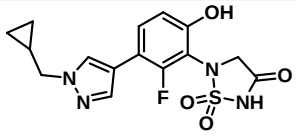
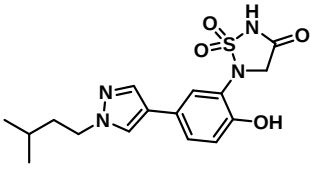
[0746] Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 2 se sintetizaron utilizando uno o más esquemas generales descritos en la presente, incluidos los anteriores, siguiendo los ejemplos específicos ejemplificados anteriormente, o mediante métodos generalmente conocidos en la técnica.

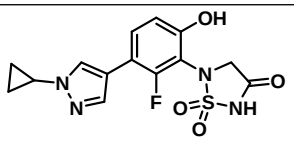
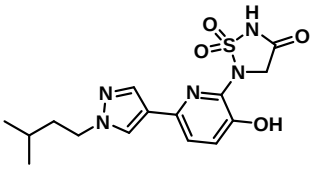
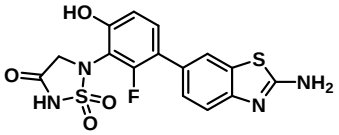
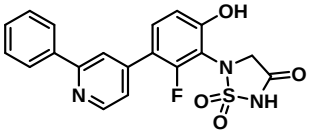
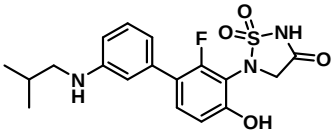
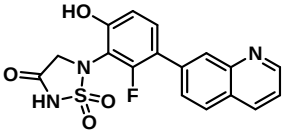
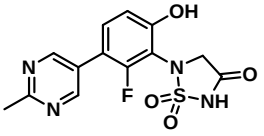
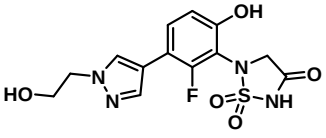
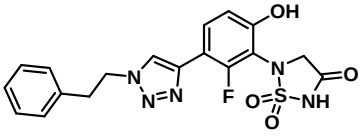
Tabla 2

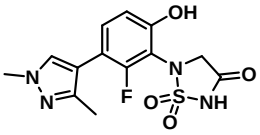
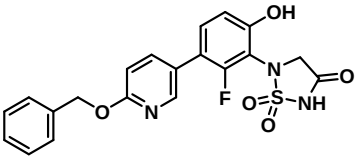
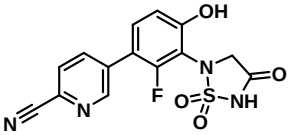
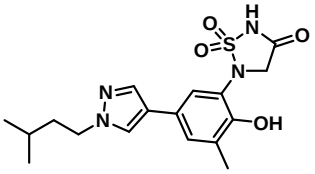
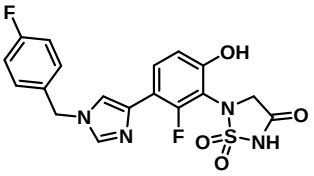
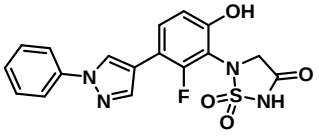
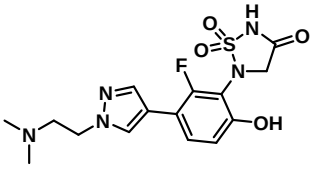
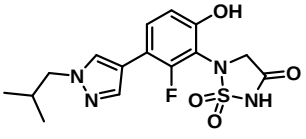
N.°	**Estructura**	**Nombre químico**	**[M-H]$^-$**
101		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metiloxazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,0
102		1,1- dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	388,2
103		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-metiltiofeno-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,0
104		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(3-(isopentilamino)piperidin-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	413,4
105		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(2-hidroxipirimidin-5-il)-6-metoxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,2
106		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,0

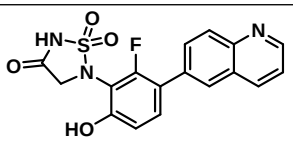
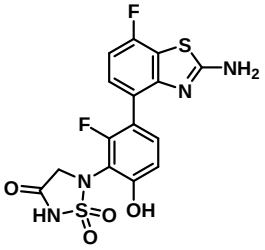
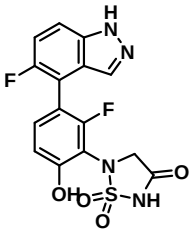
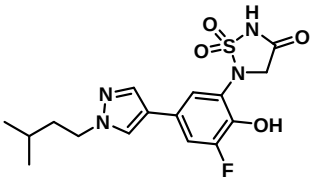
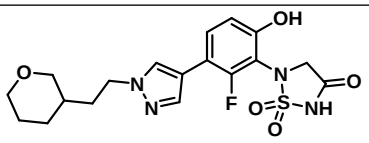
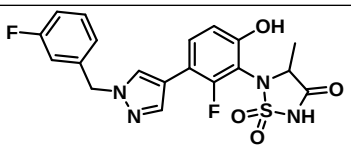
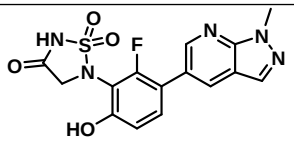
107		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,2
108		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,9
109		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	390,2
110		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	343,2
111		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,0
112		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	375,0
113		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	437,1
114		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,1
115		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	325,0

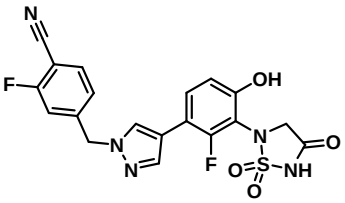
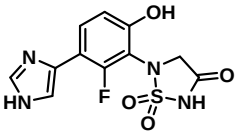
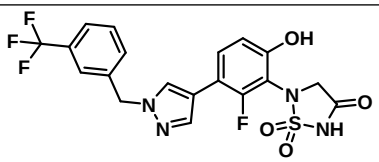
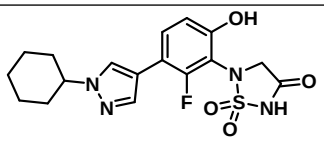
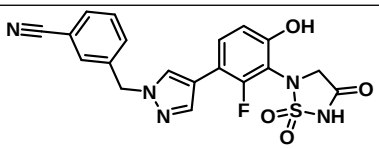
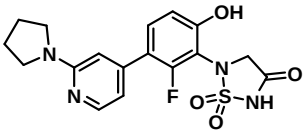
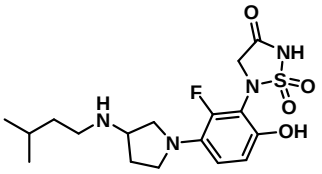
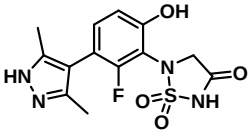
116		1,1-dióxido de 5-(2,6-difluoro-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	325,9
117		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-4-hidroxi-4'-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	390,0
118		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,0
119		1,1-dióxido de 5-(6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	377,2
120		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-fenilpiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	398,1
121		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	389,0
122		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-4-hidroxi-3'-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	390,0
123		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,0
124		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-	387,0

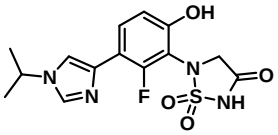
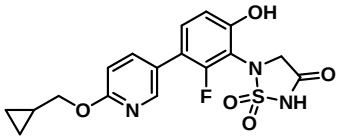
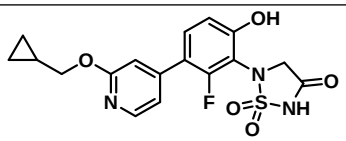
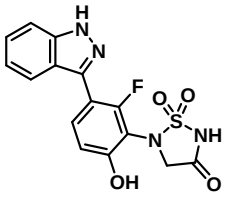
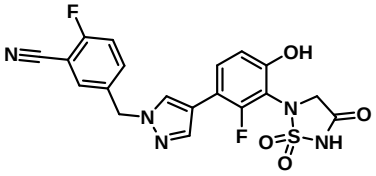
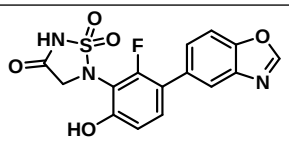
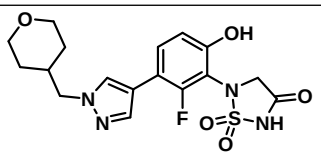
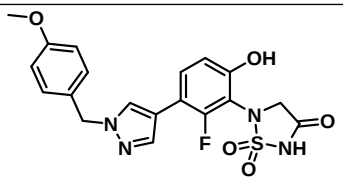
		il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	
125		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,3
126		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metilfuran-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	325,0
127		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	431,2
128		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metilthiophen-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	340,9
129		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	310,2
130		2-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo	350,1
131		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,0
132		1,1-dióxido de 5-(2-hidroxi-5-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	363,2

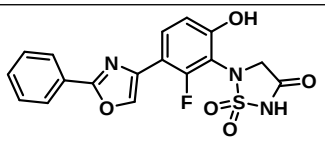
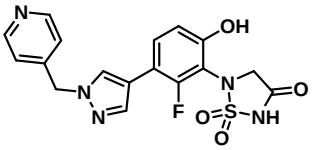
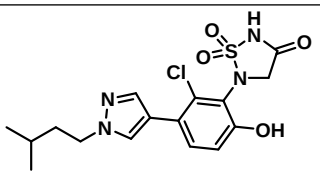
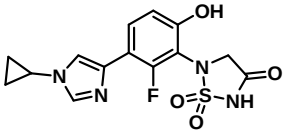
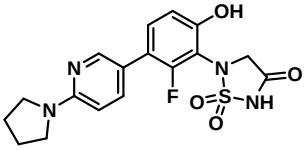
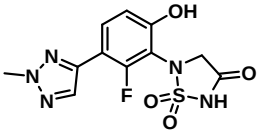
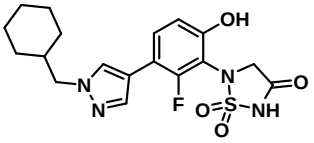
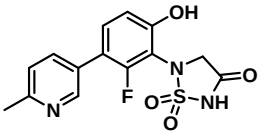
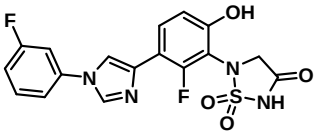
133		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,1
134		1,1-dióxido de 5-(3-hidroxi-6-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	364,3
135		1,1-dióxido de 5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,0
136		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	398,2
137		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-4-hidroxi-3'-(isobutilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,0
138		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(quinolin-7-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	372,0
139		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metilpirimidin-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	337,0
140		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	355,1
141		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-phenetil-1H-1,2,3-	416,1

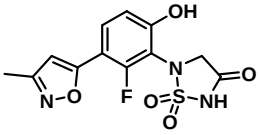
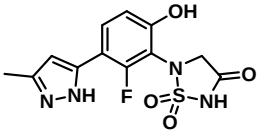
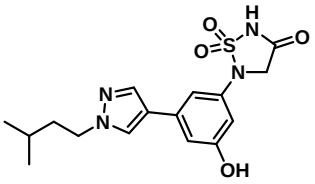
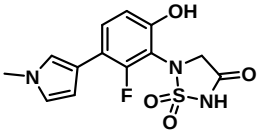
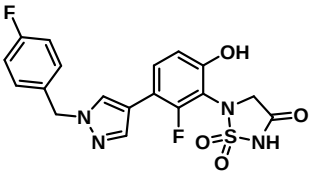
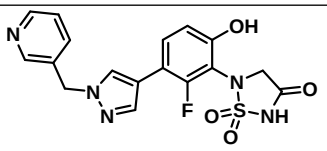
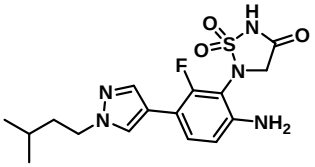
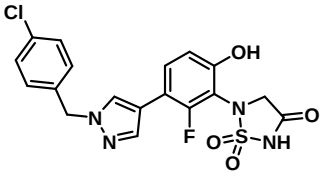
		triazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	
142		1,1-dióxido de 5-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,2
143		1,1-dióxido de 5-(3-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	428,0
144		5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)picolinonitrilo	347,0
145		1,1-dióxido de 5-(2-hidroxi-5-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)-3-metilfenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	377,2
146		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	419,2
147		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	387,0
148		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,0
149		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,9

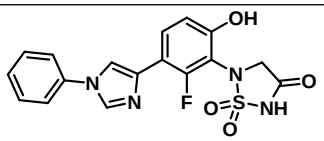
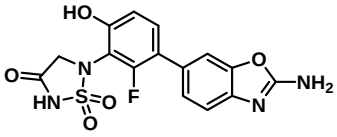
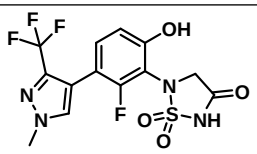
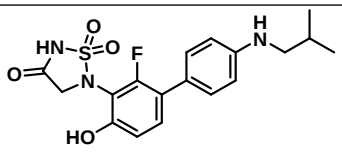
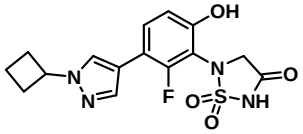
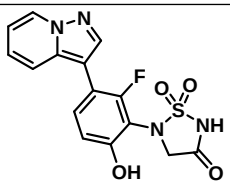
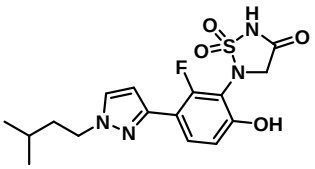
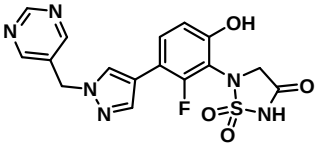
150		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(quinolin-6-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	372,3
151		1,1-dióxido de 5-(3-(2-amino-7-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,0
152		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	378,9
153		1,1-dióxido de 5-(3-fluoro-2-hidroxi-5-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,1
154		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	423,0
155		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-4-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	433,0
156		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	376,0

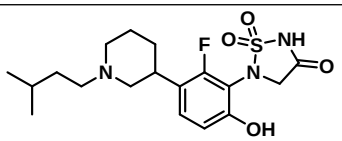
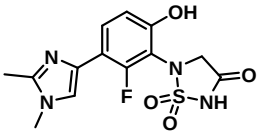
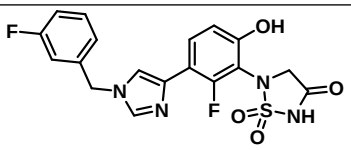
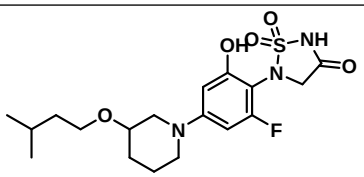
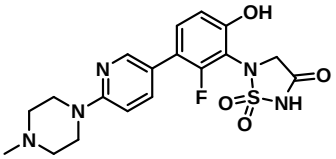
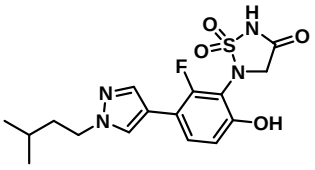
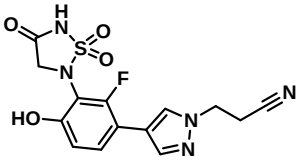
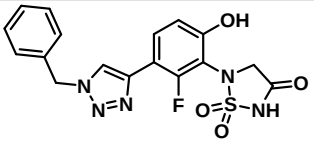
157		4-((4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	444,0
158		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	310,9
159		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	469,1
160		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,9
161		3-((4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo	426,0
162		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	391,2
163		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(isopentilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	399,1
164		1,1-dióxido de 5-(3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,1

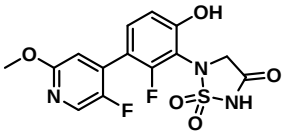
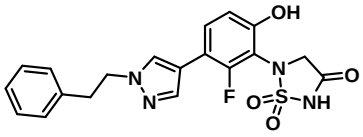
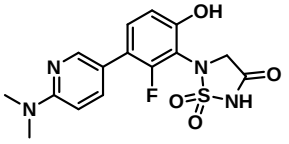
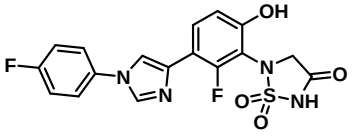
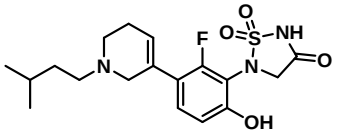
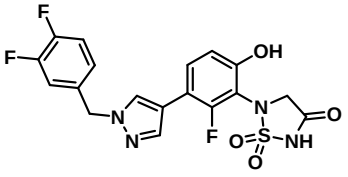
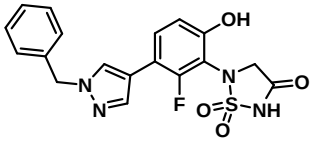
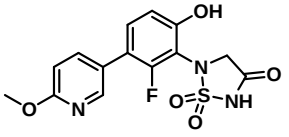
165		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,2
166		1,1-dióxido de 5-(3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,0
167		1,1-dióxido de 5-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,1
168		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-indazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,1
169		5-((4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	444,0
170		1,1-dióxido de 5-(3-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,9
171		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	409,2
172		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	431,1

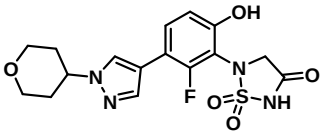
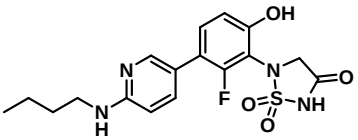
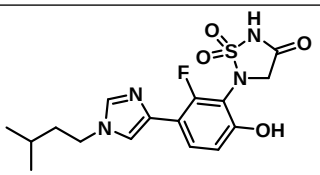
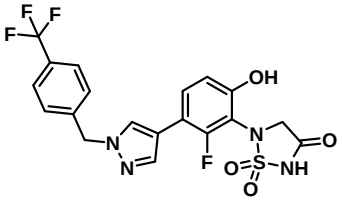
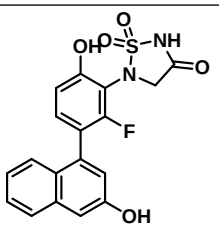
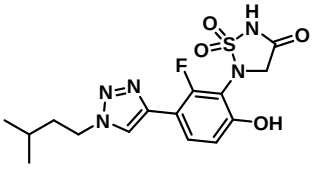
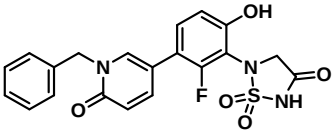
173		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-feniloxazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	388,0
174		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	404,0 $[M+H]^+$
175		1,1-dióxido de 5-(2-cloro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	397,1
176		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,0
177		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	391,0
178		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	325,9
179		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	407,3
180		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	336,1
181		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-	405,1

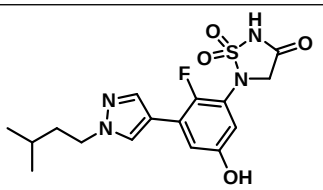
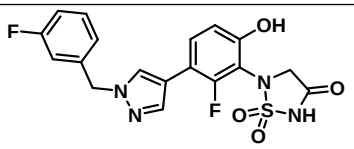
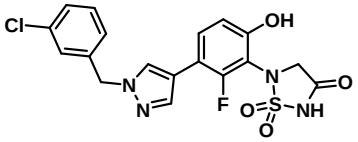
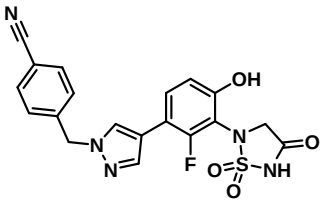
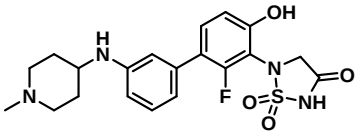
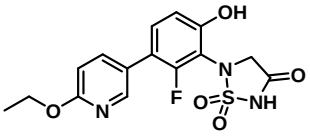
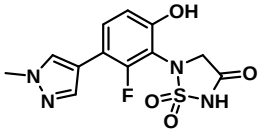
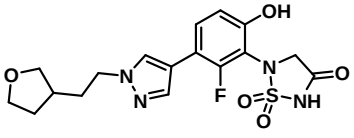
		ona	
182		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,1
183		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	325,1
184		1,1-dióxido de 5-(3-hidroxi-5-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	363,2
185		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	323,9
186		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	419,2
187		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	402,1
188		1,1-dióxido de 5-(6-amino-2-fluoro-3-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,2
189		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	435,0

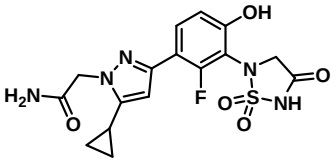
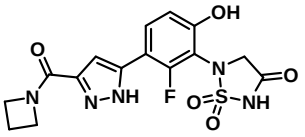
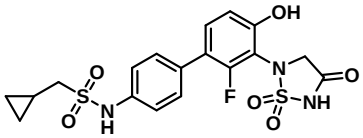
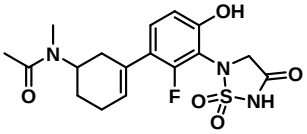
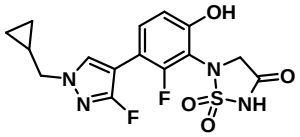
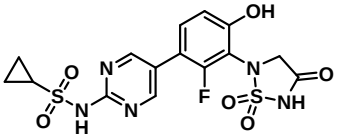
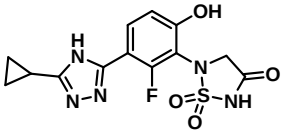
190		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	387,0
191		1,1-dióxido de 5-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	377,0
192		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,1
193		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-4-hidroxi-4'-(isobutilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,0
194		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,0
195		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,2
196		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,0
197		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	403,1

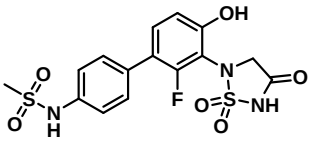
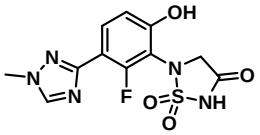
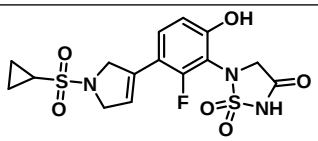
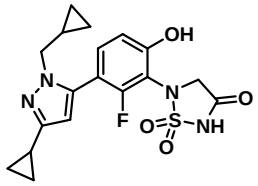
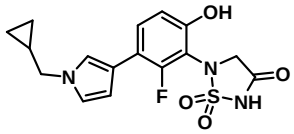
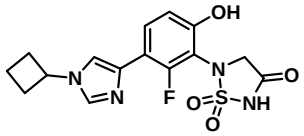
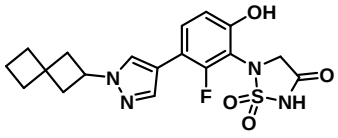
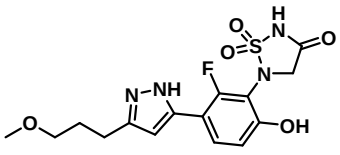
198		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentilpiperidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	398,3
199		1,1-dióxido de 5-(3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,0
200		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	419,1
201		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(3-(isopentiloxoxi)piperidin-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	414,1
202		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,1
203		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,1
204		3-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo	364,0
205		1,1-dióxido de 5-(3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	402,1

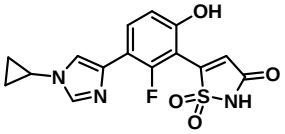
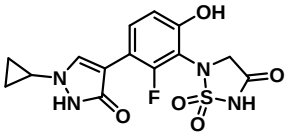
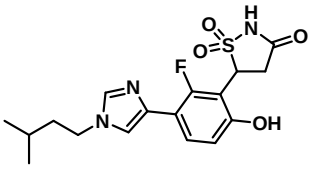
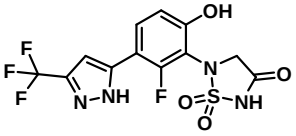
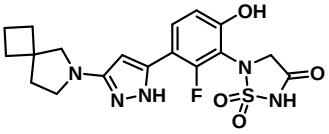
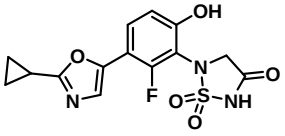
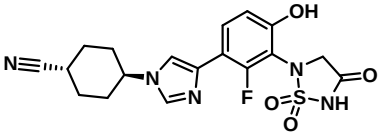
206		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	370,1
207		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-phenetil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	415,0
208		1,1-dióxido de 5-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,1
209		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	405,1
210		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,2
211		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	437,2
212		1,1-dióxido de 5-(3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,2
213		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,1

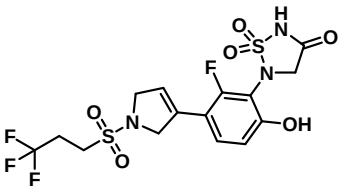
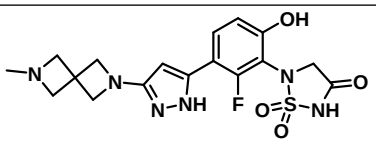
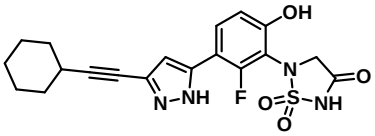
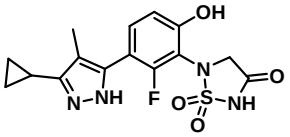
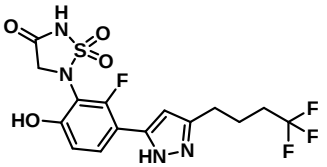
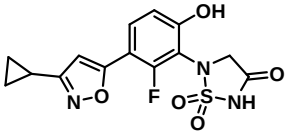
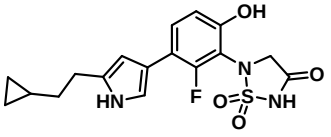
214		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	397,1 $[M+H]^+$
215		1,1-dióxido de 5-(3-(6-(butilamino)piridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,2
216		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,1 $[M+H]^+$
217		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	469,1
218		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-hidroxinaphthalen-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	387,1
219		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,1
220		1,1-dióxido de 5-(3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	428,0

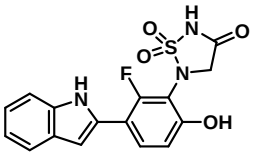
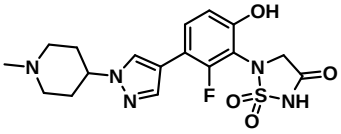
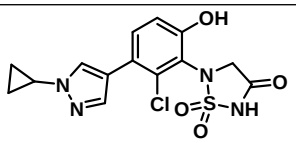
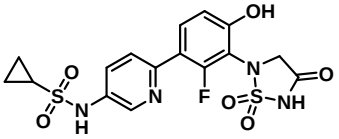
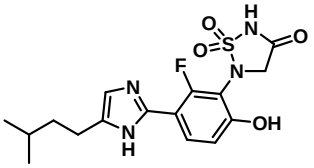
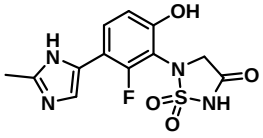
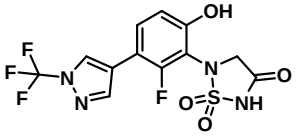
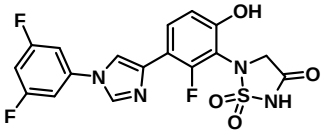
221		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-5-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,1
222		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	419,0
223		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	435,0
224		4-((4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo	426,2
225		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-4-hidroxi-3'-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	433,0
226		1,1-dióxido de 5-(3-(6-ethoxipiridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,1
227		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	327,0 $[M+H]^+$
228		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,1 $[M+H]^+$

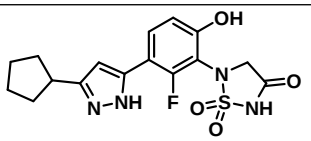
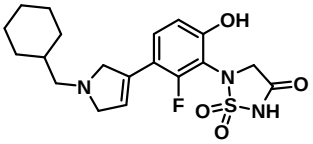
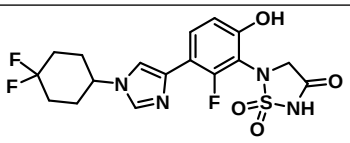
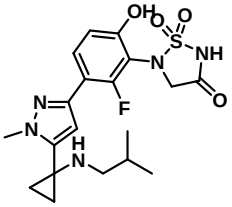
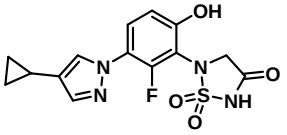
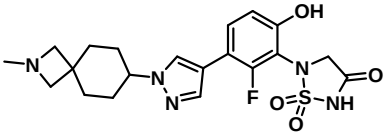
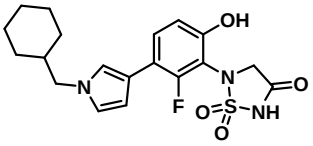
229		2-(5-ciclopropil-3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida	408,2
230		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(azetidina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,2
231		1-ciclopropil-N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metanosulfonamida	454,1
232		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metilacetamida	396,2
233		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	383,0
234		N-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida	441,9
235		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,1

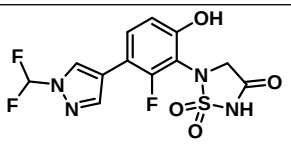
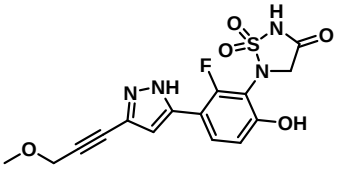
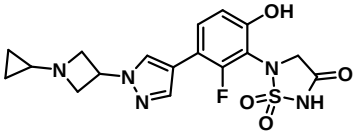
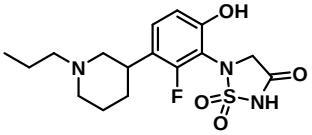
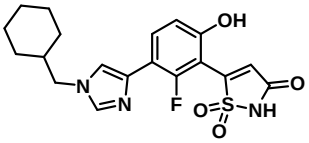
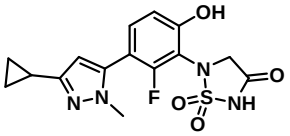
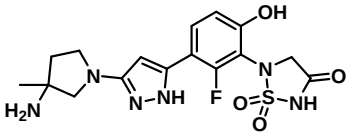
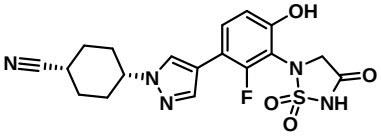
236		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metanosulfonamida	414,0
237		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,0
238		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	416,1
239		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	404,9
240		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	363,9
241		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclobutil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,2
242		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(spiro[3.3]heptan-2-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	405,3
243		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-	383,2

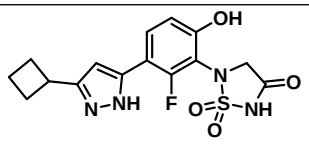
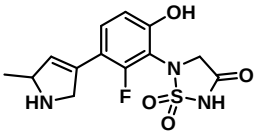
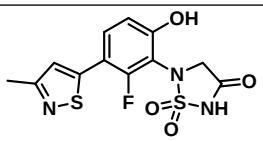
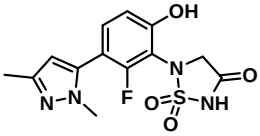
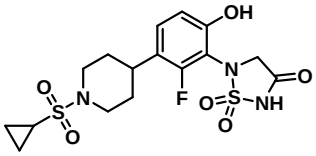
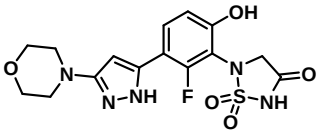
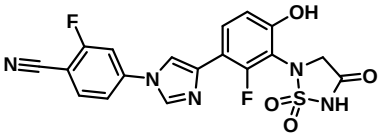
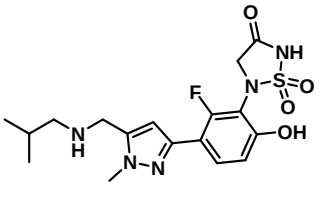
		tiadiazolidin-3-ona	
244		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazol-3(2H)-ona	348,1
245		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,1
246		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)fenil)isotiazolidin-3-ona	380,3
247		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	378,9
248		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(6-azaspiro[3,4]octan-6-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,2
249		1,1-dióxido de 5-(3-(2-ciclopropiloxazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,3
250		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)ciclohexano-1-carbonitrilo	418,0

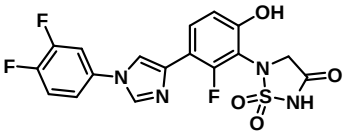
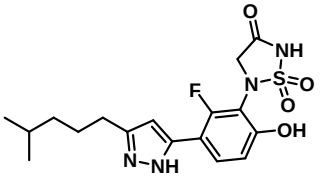
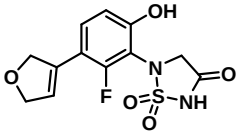
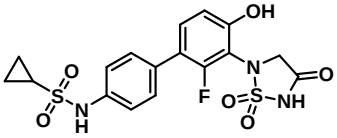
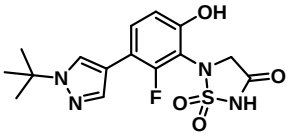
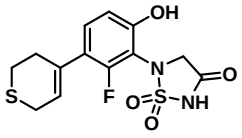
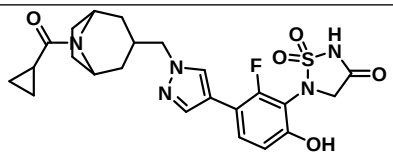
251		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	472,0
252		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,9
253		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(ciclohexiletinil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	417,1
254		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,0
255		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,9
256		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,2
257		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	378,2

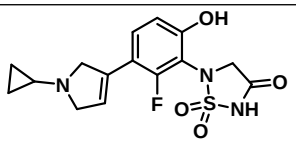
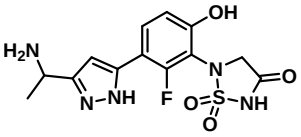
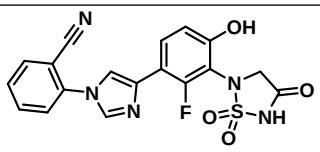
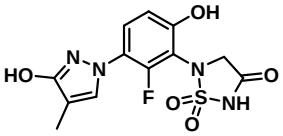
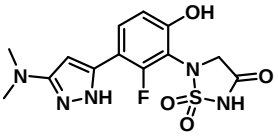
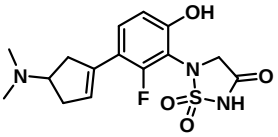
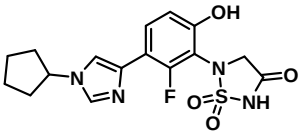
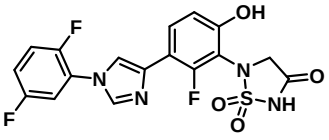
258		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-indol-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	360,1
259		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	410,0
260		1,1-dióxido de 5-(2-cloro-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,0
261		N-(6-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-3-il)ciclopropanosulfonamida	441,1
262		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopentil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,0
263		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	324,9
264		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,1
265		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	423,2

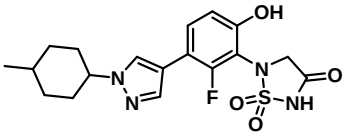
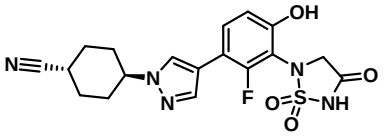
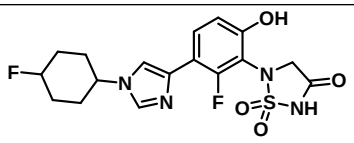
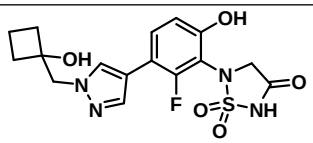
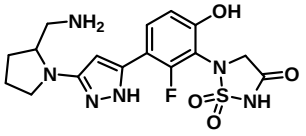
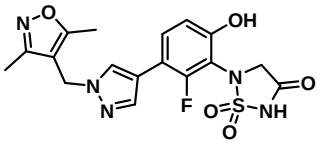
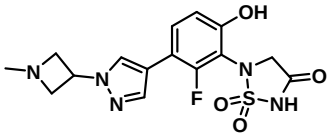
266		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,1
267		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	408,0
268		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	431,2
269		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(1-(isobutilamino)ciclopropil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	435,9
270		1,1-dióxido de 5-(3-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,2 $[M+H]^+$
271		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-metil-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	448,1
272		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	406,0

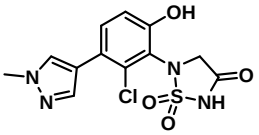
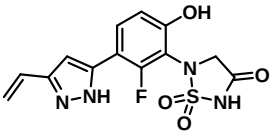
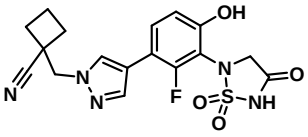
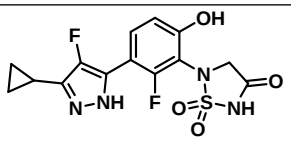
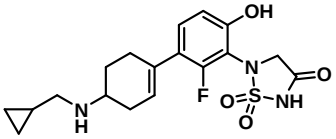
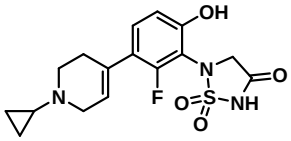
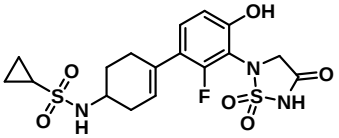
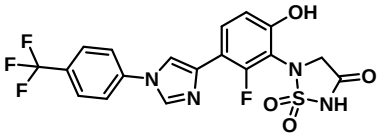
273		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,2
274		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,0
275		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(1-ciclopropilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	406,3
276		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-propilpiperidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	370,2
277		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazol-3(2H)-ona	404,1
278		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,2
279		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	409,1
280		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexano-1-carbonitrilo	418,1

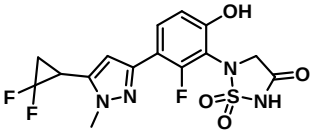
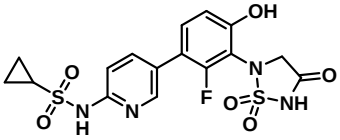
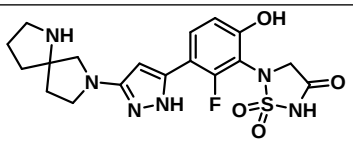
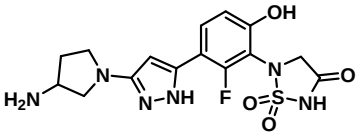
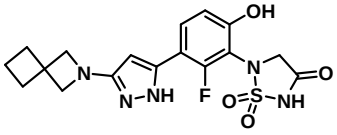
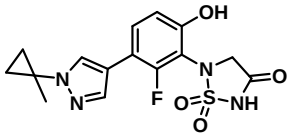
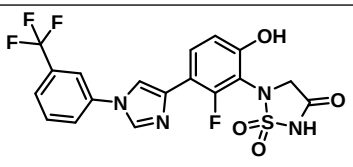
281		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,2 $[M+H]^+$
282		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,0
283		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metilisotiazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	342,2
284		1,1-dióxido de 5-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,0
285		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	432,1
286		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-morpholino-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,2
287		4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo	430,1
288		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-((isobutilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	410,1

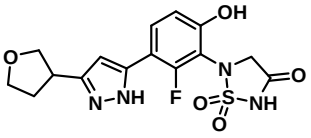
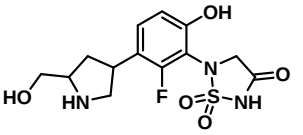
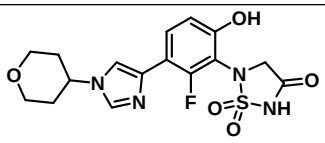
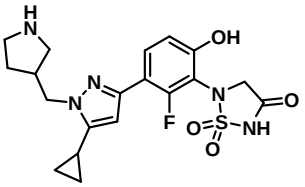
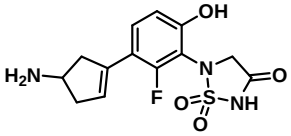
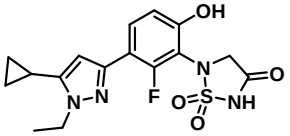
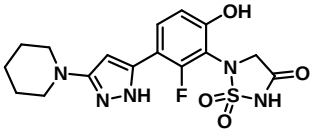
289		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	423,1
290		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(4-metilpentil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,3
291		1,1-dióxido de 5-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	313,0
292		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanosulfonamida	440,1
293		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(tert-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,0
294		1,1-dióxido de 5-(3-(3,6-dihidro-2H-thiopiran-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	343,3
295		1,1-dióxido de 5-(3-(1-((8-(ciclopropanocarbonil)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	502,3

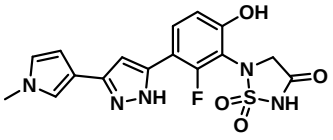
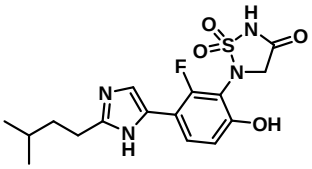
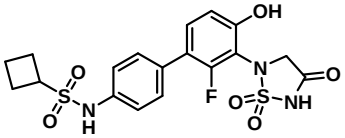
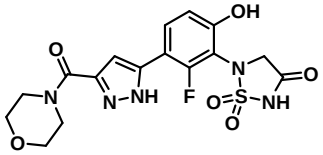
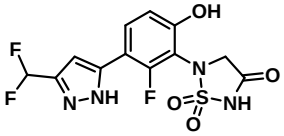
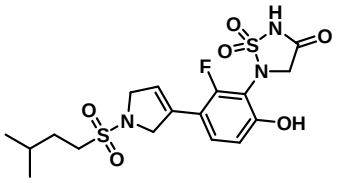
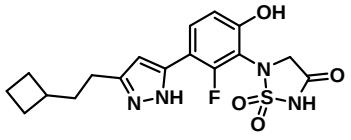
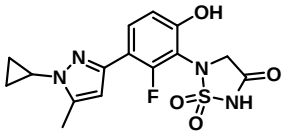
296		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,9
297		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(1-aminoetil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,9
298		2-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo	412,1
299		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,0
300		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(dimetilamino)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	354,3
301		1,1-dióxido de 5-(3-(4-(dimetilamino)ciclopent-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	354,3
302		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,2
303		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-	423,1

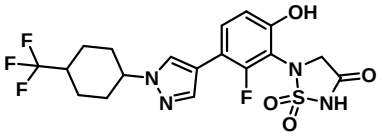
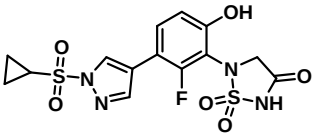
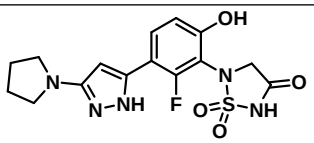
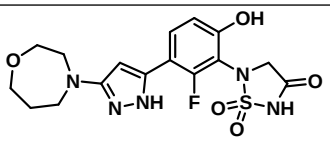
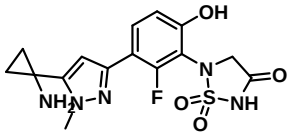
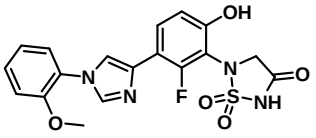
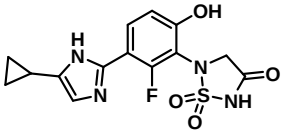
		tiadiazolidin-3-ona	
304		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	407,1
305		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexano-1-carbonitrilo	418,0
306		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(4-fluorociclohexil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,1
307		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,9
308		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	409,0
309		1,1-dióxido de 5-(3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	420,0
310		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,3

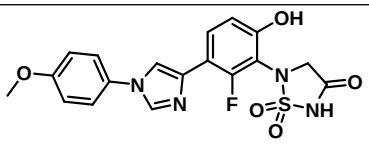
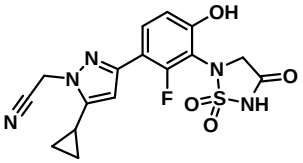
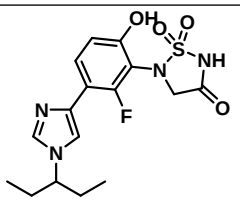
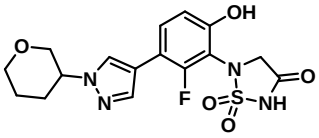
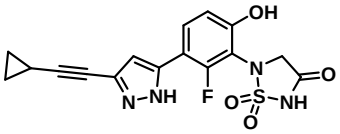
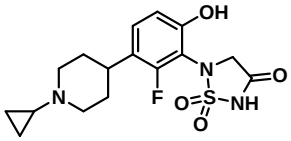
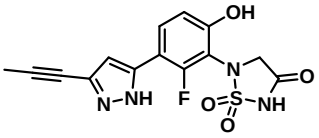
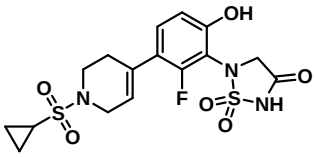
311		1,1-dióxido de 5-(2-cloro-6-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,0
312		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-vinil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	337,1
313		1-((4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo	404,1
314		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	369,2
315		1,1-dióxido de 5-(4'-((ciclopropilmetil)amino)-2-fluoro-4-hidroxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,3
316		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,2
317		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanosulfonamida	444,2
318		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-	455,0

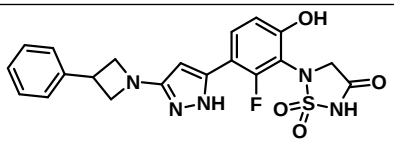
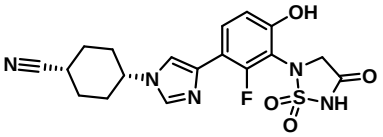
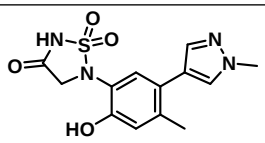
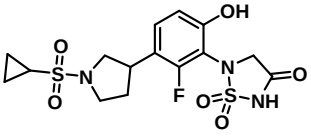
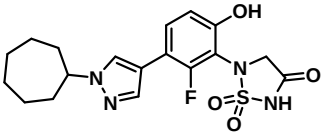
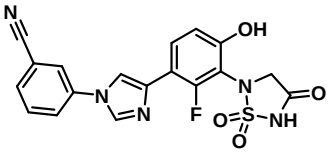
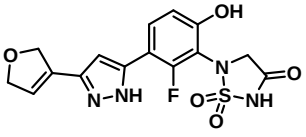
		tiadiazolidin-3-ona	
319		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,1
320		N-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida	441,0
321		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	435,1
322		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3-aminopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,0
323		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	406,0
324		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,0
325		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-	455,0

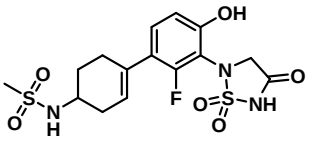
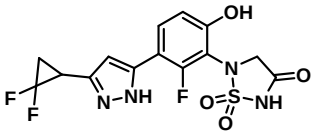
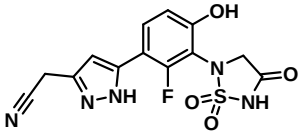
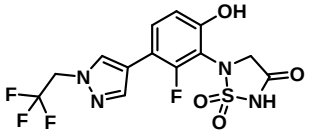
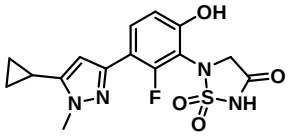
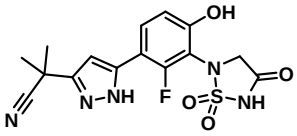
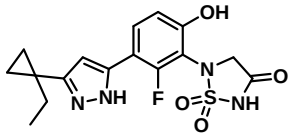
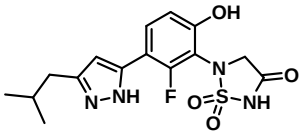
		tiadiazolidin-3-ona	
326		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,2
327		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	344,0
328		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,0
329		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	434,2
330		1,1-dióxido de 5-(3-(4-aminociclopent-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,3
331		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,2
332		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,3

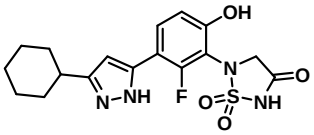
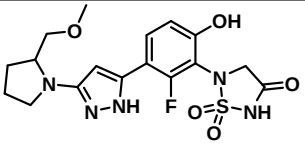
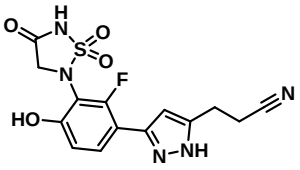
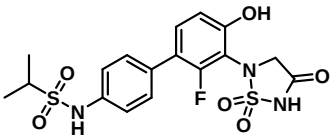
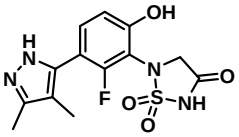
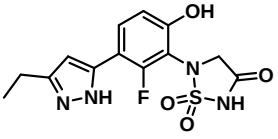
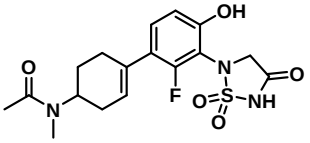
333		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	390,2
334		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-isopentil-1H-imidazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,9
335		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutanosulfonamida	454,1
336		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	424,1
337		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	361,1
338		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(isopentilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	445,9
339		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-ciclobutiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,1
340		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-	365,1

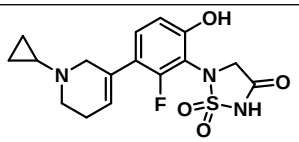
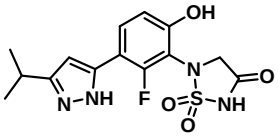
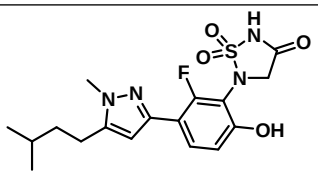
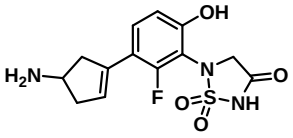
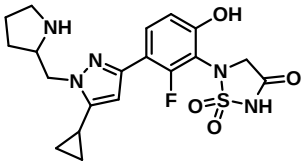
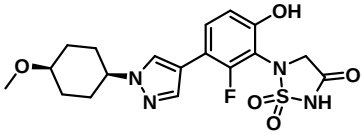
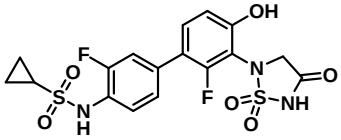
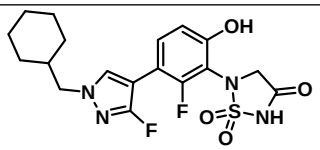
		ona	
341		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	461,2
342		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	415,0
343		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,2
344		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	410,1
345		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(1-aminociclopropil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,2
346		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	417,0
347		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,0

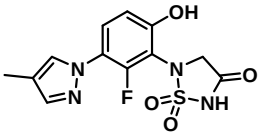
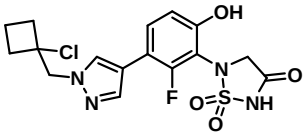
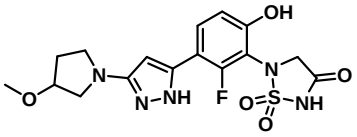
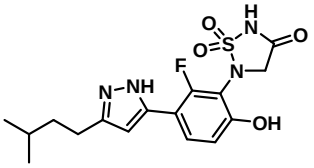
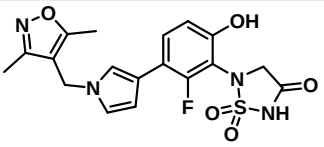
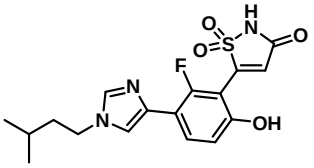
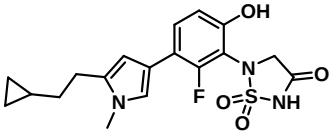
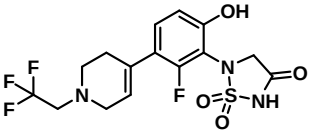
348		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	417,0
349		2-(5-ciclopropil-3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo	389,9
350		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(pentan-3-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,0
351		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,2
352		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(ciclopropiletinil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	375,0
353		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	368,3
354		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(prop-1-in-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	348,8
355		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-fluoro-6-	430,3

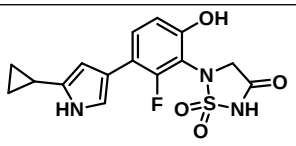
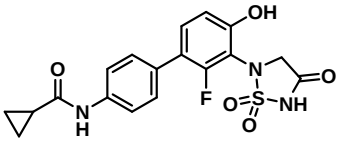
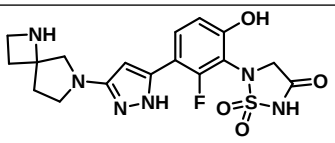
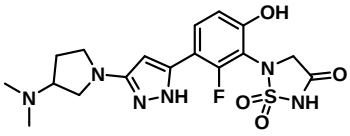
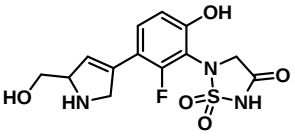
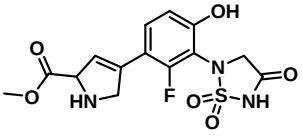
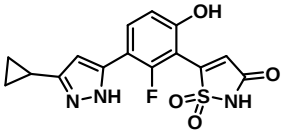
		hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	
356		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3-fenilazetidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	442,1
357		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)ciclohexano-1-carbonitrilo	418,3
358		1,1-dióxido de 5-(2-hidroxi-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	321,2
359		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	418,1
360		1,1-dióxido de 5-(3-(1-cicloheptil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	407,0
361		3-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo	412,2
362		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,2

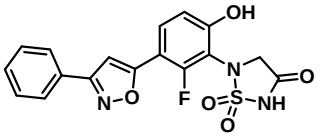
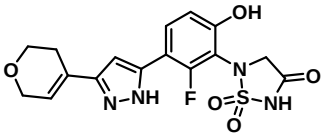
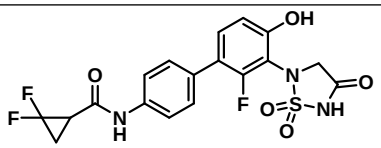
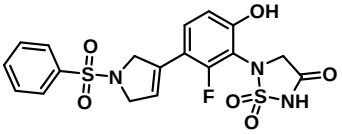
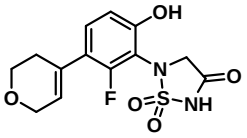
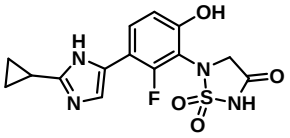
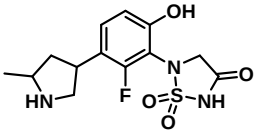
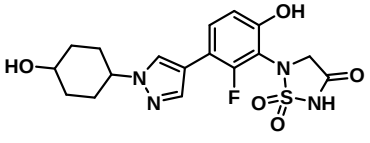
363		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metanosulfonamida	418,0
364		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	387,0
365		2-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)acetonitrilo	350,2
366		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,0
367		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	365,2
368		2-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo	380,2 $[M+H]^+$
369		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(1-etilciclopropil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,0
370		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-isobutil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,1

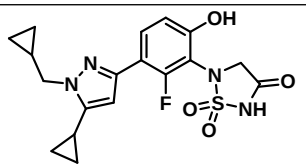
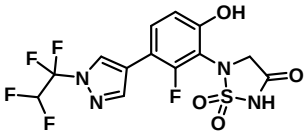
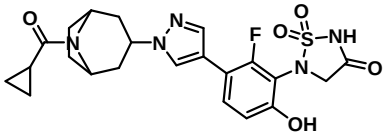
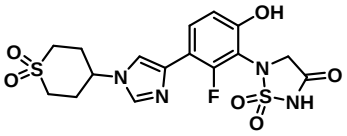
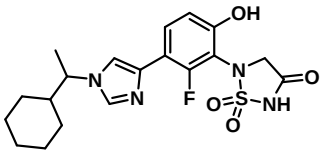
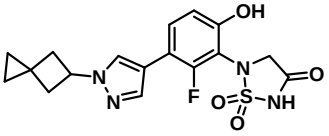
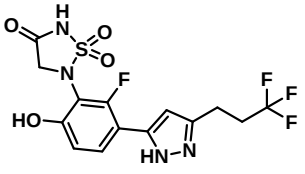
371		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,9
372		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	424,3
373		3-(3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il)propanonitrilo	364,0
374		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)propano-2-sulfonamida	442,2
375		1,1-dióxido de 5-(3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,2 $[M+H]^+$
376		1,1-dióxido de 5-(3-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,0
377		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilacetamida	396,2

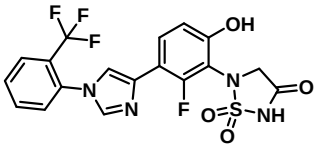
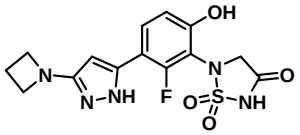
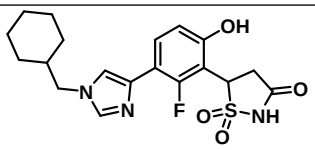
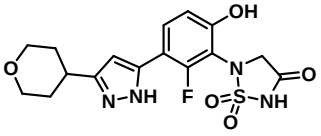
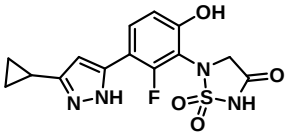
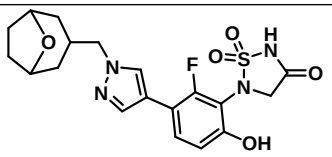
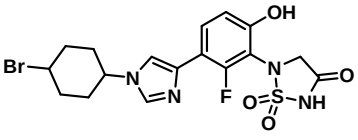
378		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,2
379		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-isopropil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,0
380		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopentil-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,3
381		1,1-dióxido de 5-(3-(4-aminociclopent-1-en-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,3
382		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	434,3
383		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	422,9
384		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2',3-difluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanosulfonamida	458,1
385		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-	427,1 $[M+H]^+$

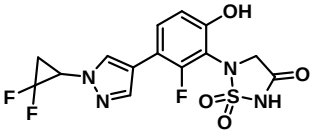
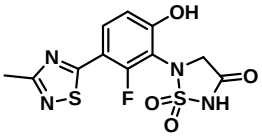
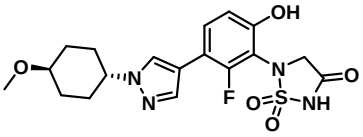
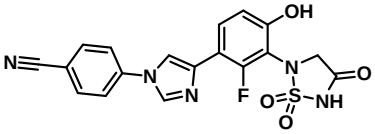
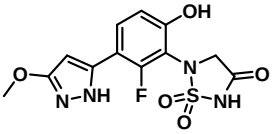
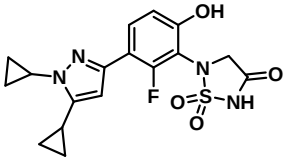
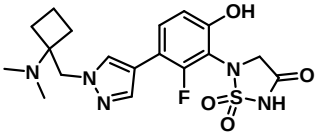
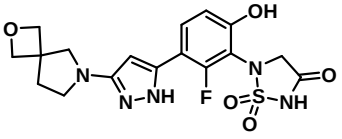
		ona	
386		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	327,2 $[M+H]^+$
387		5-(3-(1-((1-clorociclobutil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	412,9
388		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	410,2
389		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-isopentil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	381,0
390		5-(3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	419,1
391		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)fenil)isotiazol-3(2H)-ona	378,0
392		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	391,9
393		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	408,2

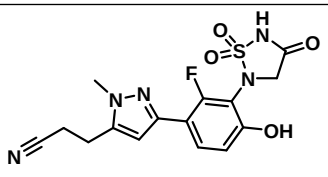
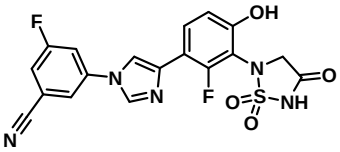
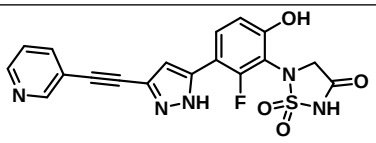
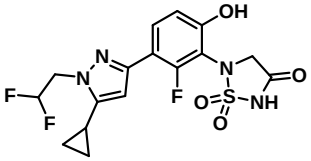
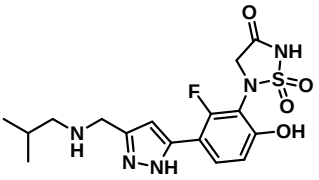
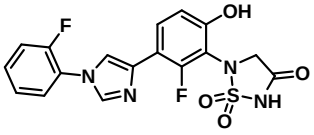
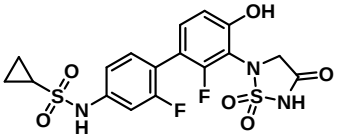
394		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	349,8
395		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxamida	404,2
396		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	421,0
397		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	423,3
398		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	342,0
399		4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxilato de metilo	369,9
400		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazol-3(2H)-ona	348,2

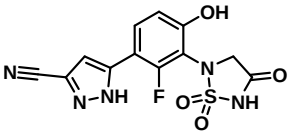
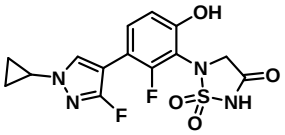
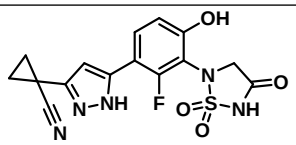
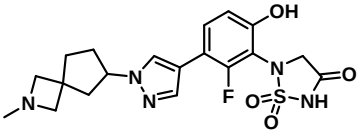
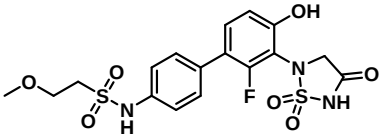
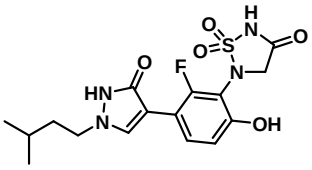
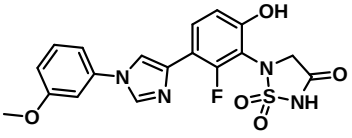
401		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-fenilisoxazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	388,1
402		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,1
403		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida	440,2
404		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(fenilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	451,9
405		1,1-dióxido de 5-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	327,2
406		1,1-dióxido de 5-(3-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,0
407		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metilpirrolidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	328,0
408		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,2

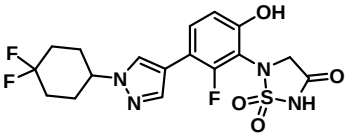
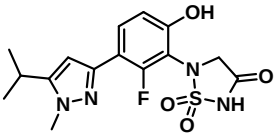
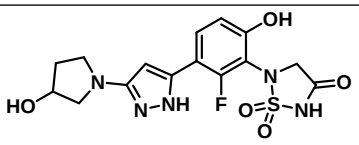
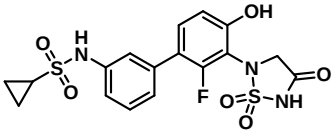
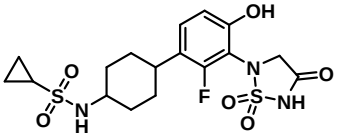
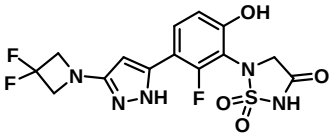
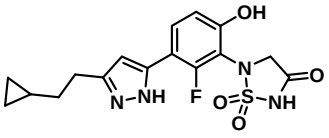
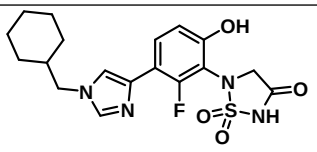
409		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	405,0
410		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,0
411		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(8-(ciclopropanocarbonil)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	488,1
412		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-thiopiran-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	442,9
413		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(1-ciclohexiletil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	421,3
414		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(spiro[2,3]hexan-5-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	391,3
415		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	407,2

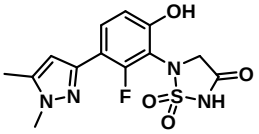
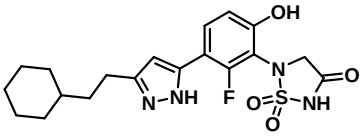
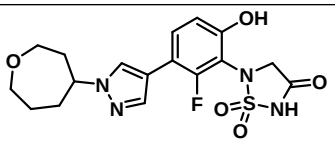
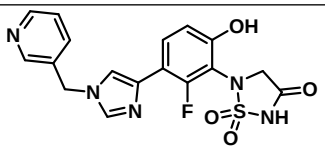
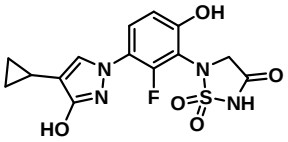
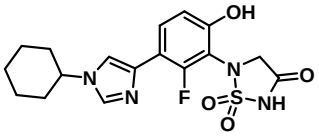
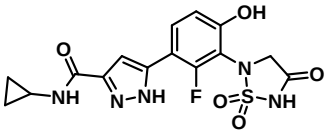
416		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	457,1 $[M+H]^+$
417		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(azetidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,1
418		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(o-tolil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,0
419		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)isotiazolidin-3-ona	406,3
420		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	395,2
421		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	351,0
422		1,1-dióxido de 5-(3-(1-((8-oxabiciclo[3,2,1]octan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	435,0
423		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(4-bromociclohexil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-	472,9

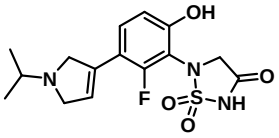
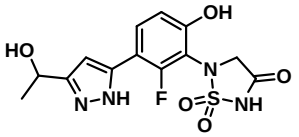
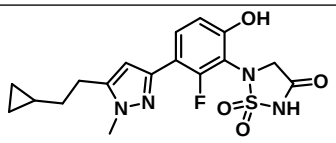
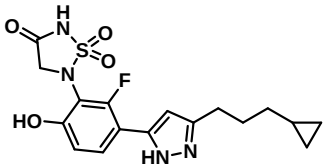
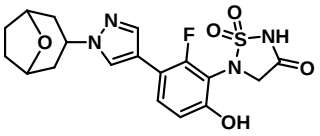
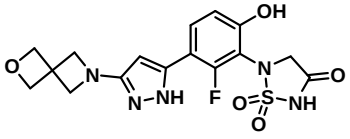
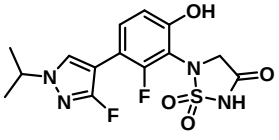
		tiadiazolidin-3-ona	
424		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	386,8
425		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	343,1
426		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	422,9
427		4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo	412,0
428		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-metoxi-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	340,9
429		1,1-dióxido de 5-(3-(1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	391,2
430		1,1-dióxido de 5-(3-(1-((1-(dimetilamino)ciclobutil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	422,1
431		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-6-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-	422,2

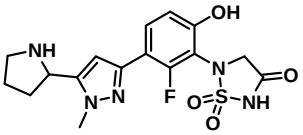
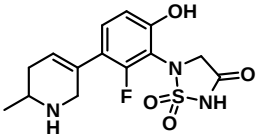
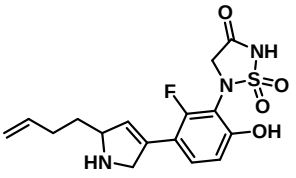
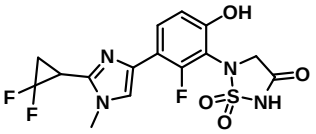
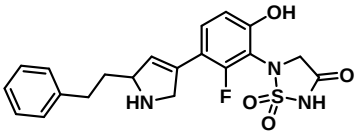
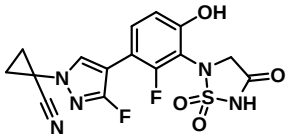
		hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	
432		3-(3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propanonitrilo	377,9
433		3-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il)-5-fluorobenzonitrilo	430,0
434		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(piridin-3-iletinil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	412,0
435		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	415,2
436		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-((isobutilamino)metil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,2
437		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	405,2
438		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2,2'-difluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanosulfonamida	458,1

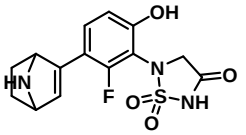
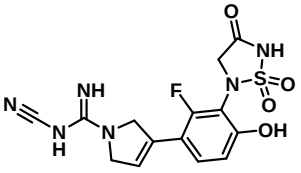
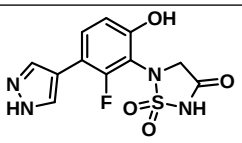
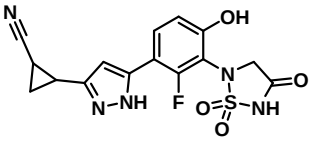
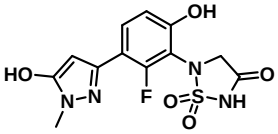
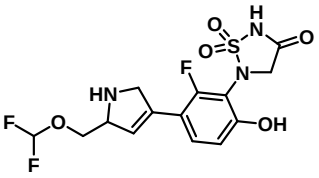
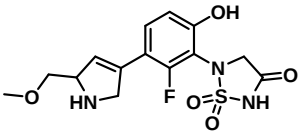
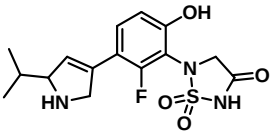
439		5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo-3-carbonitrilo	336,0
440		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclopropil-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	369,2
441		1-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	378,2 [M+H]$^+$
442		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(2-metil-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	434,2
443		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metoxietano-1-sulfonamida	458,2
444		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	397,0
445		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	417,2

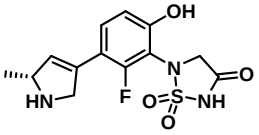
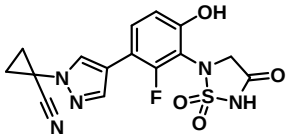
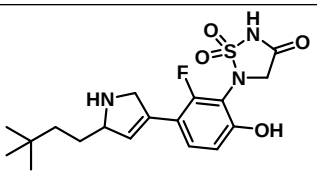
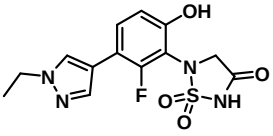
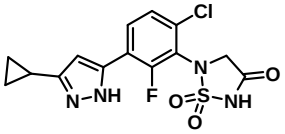
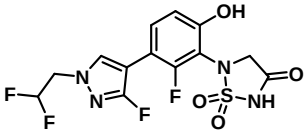
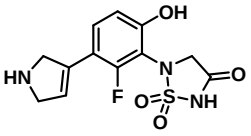
446		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	429,0
447		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,1
448		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,0
449		N-(3'-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanosulfonamida	440,2
450		N-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclohexil)ciclopropano sulfonamida	446,2
451		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	402,0
452		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,1
453		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-	407,0 $[M+H]^+$

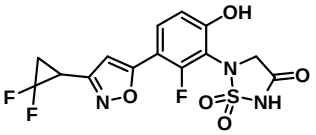
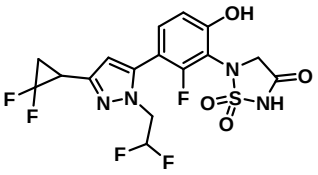
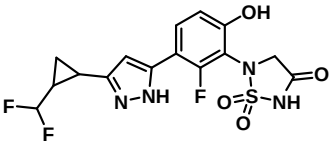
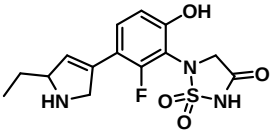
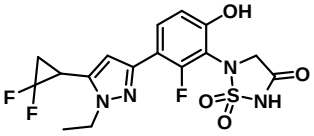
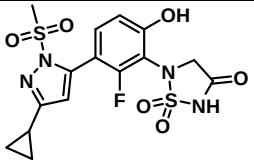
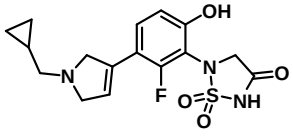
		tiadiazolidin-3-ona	
454		1,1-dióxido de 5-(3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,2
455		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	421,3
456		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	409,3
457		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	402,2
458		1,1-dióxido de 5-(3-(4-ciclopropil-3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	367,0
459		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,0
460		N-ciclopropil-5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo-3-carboxamida	394,1

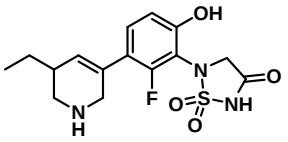
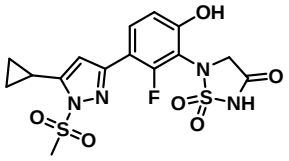
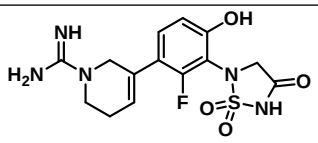
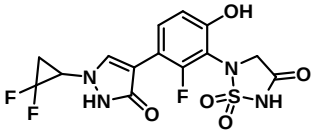
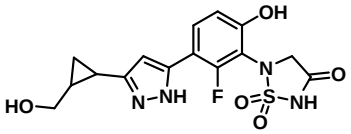
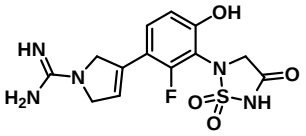
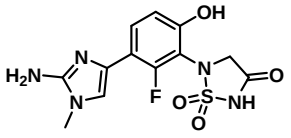
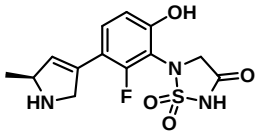
461		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	353,9
462		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	355,2
463		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	392,9
464		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(3-ciclopropilpropil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,1
465		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(8-oxabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	421,2
466		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	408,0
467		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-3-(3-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	371,0

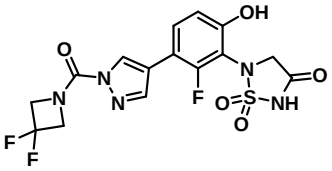
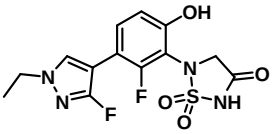
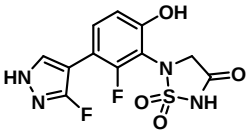
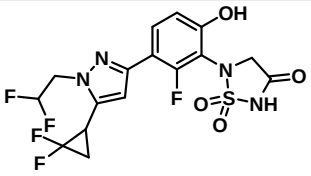
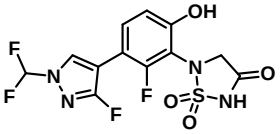
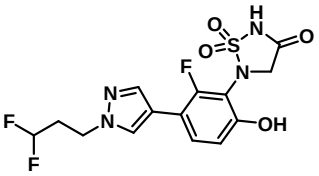
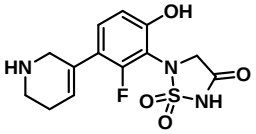
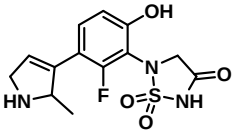
468		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,0
469		1,1-dióxido de 5-(3-(1-ciclohexil-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	411,1
470		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(6-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	342,1 $[M+H]^+$
471		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(but-3-en-1-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,0
472		1,1-dióxido de 5-(3-(2-(2,2-difluorociclopropil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,1
473		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-phenetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	416,1
474		1-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-fluoro-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	394,2

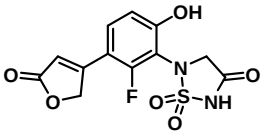
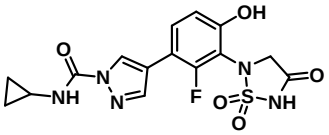
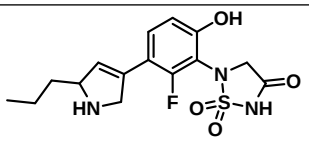
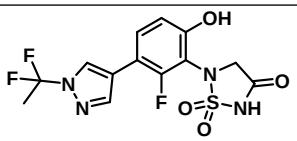
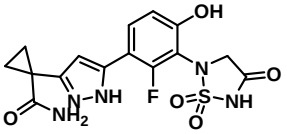
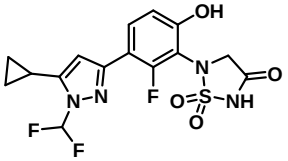
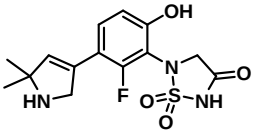
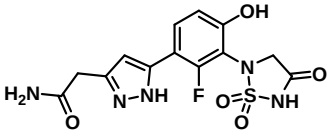
475		1,1-dióxido de 5-(3-(7-azabiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	338,0
476		N-ciano-3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxiimidamida	379,2
477		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	310,9
478		2-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	376,3
479		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,1
480		1,1-dióxido de 5-(3-(5-((difluorometoxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,1 $[M+H]^+$
481		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	356,0
482		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-	354,1

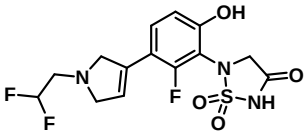
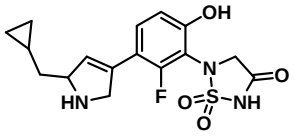
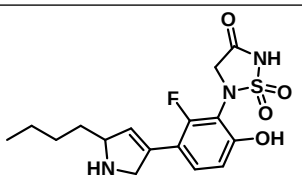
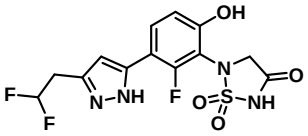
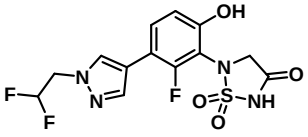
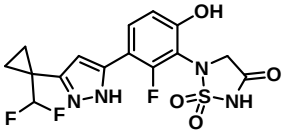
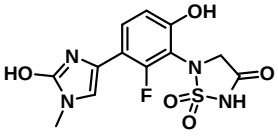
		tiadiazolidin-3-ona	
483		1,1-dióxido de (R)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	328,1 $[M+H]^+$
484		1-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carbonitrilo	376,0
485		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,3
486		1,1-dióxido de 5-(3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	339,0
487		1,1-dióxido de 5-(6-cloro-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	369,0
488		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	393,0
489		1,1-dióxido de 5-(3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	312,0

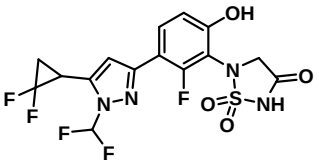
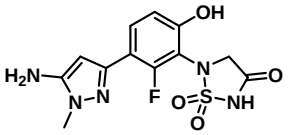
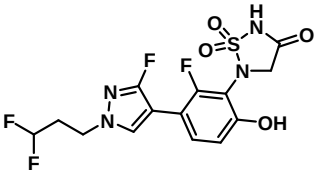
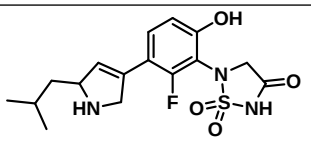
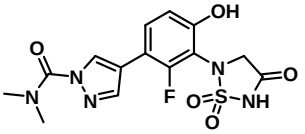
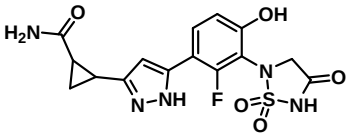
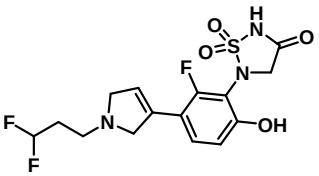
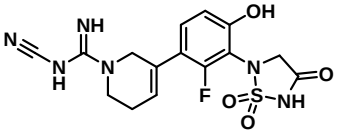
490		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2,2-difluorociclopropil)isoxazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	388,1
491†		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	453,2 $[M+H]^+$
492		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2-(difluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,3
493		1,1-dióxido de 5-(3-(5-etil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	340,1
494		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1-etil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	415,0
495†		1,1-dióxido de 5-(3-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	429,0
496		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,3

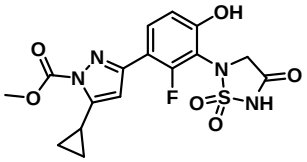
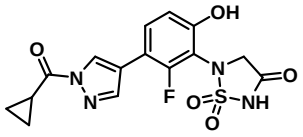
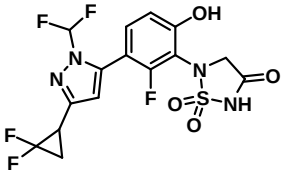
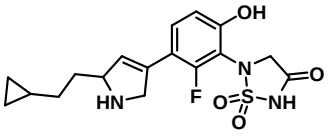
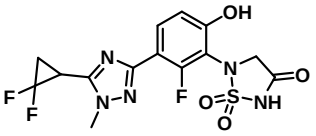
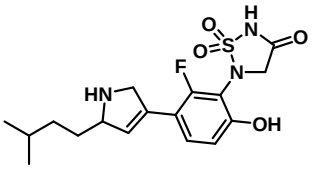
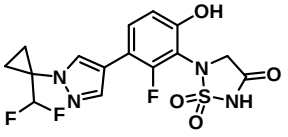
497		1,1-dióxido de 5-(3-(5-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	354,2
498†		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	429,0
499		5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboximidamida	368,1
500		5-(3-(1-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	403,0
501		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(2-(hidroximetil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	381,2
502		3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboximidamida	354,0
503		5-(3-(2-amino-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	340,0
504		(S)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	328,1 $[M+H]^+$

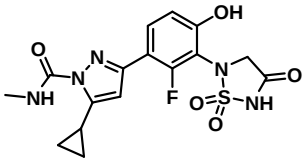
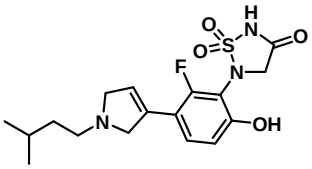
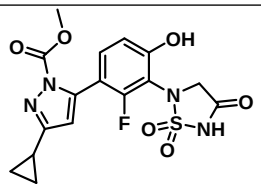
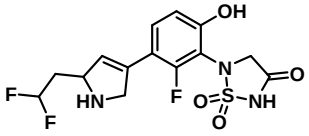
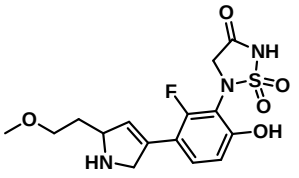
		1,1-dióxido de	
505		5-(3-(1-(3,3-difluoroazetidine-1-carbonil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	430,2
506		5-(3-(1-etil-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	357,0
507		5-(2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	329,2
508†		5-(3-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	453,2 $[M+H]^+$
509		5-(3-(1-(difluorometil)-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	379,0
510		5-(3-(1-(3,3-difluoropropil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	389,0
511		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	326,0
512		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	326,0

513		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	327,2
514		N-ciclopropil-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida	394,2
515		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	354,1
516		5-(3-(1-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	375,0
517		1-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)ciclopropano-1-carboxamida	394,2
518		5-(3-(5-ciclopropil-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	401,0
519		5-(3-(5,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	342,2 $[M+H]^+$
520		2-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida	368,2

521		5-(3-(1-(2,2-difluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	376,2
522		5-(3-(5-(ciclopropilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	366,0
523		5-(3-(5-butil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	368,1
524		5-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	375,0
525		5-(3-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	374,9
526		5-(3-(3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	401,0
527		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	341,1

528†		5-(3-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	439,1 $[M+H]^+$
529		5-(3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	340,0
530		5-(3-(1-(3,3-difluoropropil)-3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	407,0
531		5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isobutil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido de	368,1
532		4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazolo-1-carboxamida	382,2
533		2-(5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)ciclopropano-1-carboxamida	394,0
534		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(3,3-difluoropropil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	390,1
535		N-ciano-5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboximidamida	393,1

536†		metil 5-ciclopropil-3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxilato	409,1
537		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(ciclopropanocarbonil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	379,0
538†		1,1-dióxido de 5-(3-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	439,1 $[M+H]^+$
539		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,1
540		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	402,0
541		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,1
542		1,1-dióxido de 5-(3-(1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	401,0

543		5-ciclopropil-3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo-1-carboxamida	408,2
544		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(1-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,1
545†		metil 3-ciclopropil-5-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxilato	409,1
546		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2,2-difluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	376,0
547		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(2-metoxietil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	370,0

†Compuesto proporcionado como un regioisómero único sustancialmente puro, aunque la estructura proporcionada se ha asignado provisionalmente.

[0747] En algunos casos, particularmente para los compuestos indicados con †, pueden existir dos o más regioisómeros y las estructuras de los compuestos y los nombres químicos correspondientes proporcionados en la Tabla 2 se han asignado tentativamente. En la preparación de ciertos compuestos de la presente, tales como compuestos que comprenden pirazol, imidazol o triazol, el material de partida puede existir en dos o más formas tautoméricas, por lo que los productos pueden aislarse de las respectivas mezclas de reacción como un regioisómero único o como una mezcla de regioisómeros que resultan de la reacción con las dos o más formas tautoméricas del material de partida.

[0748] Ejemplo 2: Un ensayo de actividad fosfatasa

[0749] *Evaluación de la selectividad y potencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña*

[0750] La selectividad y potencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña tal como se proporciona en la presente contra una o más enzimas proteína tirosina fosfatasa (PTP), y específicamente contra PTPN2, se evalúa de varias maneras. La una o más enzimas PTP comprenden proteína tirosina fosfatasa A de Mycobacterium (mPTPA), proteína tirosina fosfatasa B de Mycobacterium (mPTPB), PTPN1 (es decir, PTP1B), PTPN2 (es decir, TC-PTP), PTPN22 (es decir, LYP), SHP-1, SHP-2, FAP-1, Meg2, HePTP, Laforin, VHX, VHR, LMWPTP, Cdc14A, LAR, CD45, PTPRG, un fragmento de estos, una variante de estos y una combinación de estos. La selectividad y potencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña se evalúan mediante un ensayo de inhibición de la actividad de PTP. El ensayo se realiza utilizando un amortiguador que comprende amortiguador HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, DTT 1 mM y Tween-20 al 0,001 %.

[0751] El ensayo se realiza utilizando un sustrato fosfatado, por ejemplo, fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferil (DIFMUP) 10 mM que se almacena a -20°C. De manera alternativa o adicional, el ensayo se realiza utilizando otro sustrato fosfatado (por ejemplo, difosfato de fluoresceína). Cada enzima PTP se diluye en el amortiguador de ensayo.

[0752] El ensayo se puede realizar a temperatura ambiente en formato multiplaca, por ejemplo, utilizando placas de 384 pocillos. Se añade a cada pocillo un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña disuelta en DMSO en una de 10 concentraciones de una dilución en serie o DMSO solo para control. Se añade a cada pocillo una mezcla del amortiguador de ensayo que comprende la enzima PTP (por ejemplo, 0,025 ng/ul de PTPN2) y se mezcla durante aproximadamente 2 minutos. La reacción se inicia añadiendo DiFMUP diluido en el amortiguador de ensayo hasta una concentración final de aproximadamente 45 µM de DiFMUP en el ensayo PTPN2. Para cada enzima PTP, se añade DiFMUP a la Km (constante de Michaelis) de la enzima que se había determinado de forma independiente. La actividad fosfatasa de la enzima PTP se evalúa monitoreando la apariencia de un producto fluorescente (6,8-difluoro-7-hidroxil-4-cumarina (DiFMU) de DiFMUP) continuamente durante alrededor de 15 a 30 minutos, utilizando el lector de placas INFINITE M1000Pro (Tecan) con excitación a 360 nm y emisión a 450 nm (filtro de corte a 435 nm) para DiFMU. Cada ensayo se realiza al menos por duplicado. La tasa (por

ejemplo, la tasa inicial) de formación de DiFMU se traza frente a la concentración del inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña, y los datos se ajustan (por ejemplo, usando una ecuación de 4 parámetros) para determinar el punto de inflexión del ajuste como IC_{50} del inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña para una enzima específica. Utilizando este ensayo, se evaluó la capacidad de los compuestos de la Tabla 2 para inhibir PTPN2 y PTP1B. La Tabla 3 resume los valores IC50.

Tabla 3

	≤ 1 μM	**> 1 μM**
PTPN2 IC_{50}	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397,	105, 116, 121, 134, 136, 145, 151, 153, 164, 168, 184, 192, 198, 218, 221, 246, 250, 270, 276, 358, 413, 419, 460, 468, 472, 475, 487, 512, 519

	398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 469, 470, 471, 473, 474, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	
PTP1B IC_{50}	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341,	105, 116, 121, 134, 145, 164, 168, 184, 218, 221, 246, 270, 358, 413, 419, 512, 519

	342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	

[0753] Ejemplo 3: Ensayo de liberación de citocinas

[0754] Las células efectoras (por ejemplo, linfocitos T no modificados o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) en presencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña durante 12-24 horas (opcionalmente más largo). Las células efectoras activadas se inducen para liberar citocina mediante cultivo conjunto con células objetivo en una proporción deseada de células efectoras:células objetivo, por ejemplo, 10:1, 5:1 o 1:1. El sobrenadante del cocultivo se recoge después de aproximadamente 20 horas. Estos sobrenadantes luego se usan para medir las citocinas liberadas, tales como IL-2 e IFN-g, utilizando el sistema Meso Scale Discovery, Proinflamatorio Panel 1 catálogo n.° N05049A-1 de acuerdo con el protocolo del fabricante.Las células objetivo pueden irradiarse (por ejemplo, a 10.000) antes del cocultivo con las células efectoras. Este ensayo tiene como objetivo demostrar que la inhibición de PTPN2 mediante un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña

provoca un aumento en la liberación de citocinas (por ejemplo, IL-2 o IFN-g) por parte de los linfocitos T en respuesta al antígeno al que se une TFP o CAR.

[0755] Ejemplo 4: Ensayo de proliferación celular

[0756] Las células efectoras (por ejemplo, linfocitos T no modificados o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) en presencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña durante 12-24 horas (opcionalmente más largo). Las células efectoras activadas se inducen para proliferar mediante el cocultivo con células objetivo que comprenden el antígeno tumoral objetivo al que se une la TFP o el CAR. Normalmente, las células objetivo se irradian, se lavan y se cuentan. El cocultivo se realiza en una proporción deseada de células efectoras: objetivo, por ejemplo, 10:1, 5:1 o 1:1. Se evalúa la proliferación de las células efectoras, normalmente después de la expansión de las perlas durante alrededor de 10 días. El Cellometer mide el número de células por ml y la viabilidad de las células. Este ejemplo es para demostrar que la inhibición de PTPN2 por un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña produce un aumento en el número de células efectoras y la viabilidad en relación con las células efectoras no tratadas con un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña.

[0757] Ejemplo 5: Ensayo de citotoxicidad

[0758] Las células efectoras (por ejemplo, linfocitos T no modificados o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) en presencia de un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) durante 12-24 horas (opcionalmente más largo). Las células objetivo (por ejemplo, células cancerosas o tumorales) que comprenden el antígeno tumoral objetivo al que se une TFP o CAR se incuban con Calceína-AM en la oscuridad, se lavan y se cuentan. Las células efectoras activadas se cultivan conjuntamente con las células objetivo. El cocultivo se realiza en una proporción deseada de células efectoras: objetivo, por ejemplo, 10:1, 5:1 o 1:1. Al final del período de cocultivo (por ejemplo, 5 horas), se evalúa el número de células objetivo y la viabilidad de las células objetivo midiendo la fluorescencia de la calceína de las células recogidas. Este ejemplo es para demostrar que la inhibición de PTPN2 por un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el compuesto descrito en la presente) produce un aumento en la citotoxicidad de las células efectoras contra las células objetivo en relación con las células efectoras no tratadas con un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, el

compuesto descrito en la presente).

[0759] Ejemplo 6: Ensayo de destrucción de CAR-T

[0760] La capacidad de los inhibidores de PTPN2 para potenciar la destrucción de células tumorales utilizando CAR-T que expresan un antígeno tumoral (por ejemplo, HER2) se demuestra a continuación. Los linfocitos CAR-T específicos de HER-2 (CAR-T) se generan transduciendo linfocitos T CD3+ humanos primarios (Discovery Life Sciences) con un lentivirus que expresa un receptor de antígeno quimérico específico de HER2 humano, así como GFP (Creative Bio). Antes de la transducción, los linfocitos T se estimulan durante la noche con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 recubiertos sobre perlas magnéticas (Invitrogen) en una proporción de perlas a células de 1:1. Cuatro días después de la transducción, se retiran las perlas y al día siguiente los CAR-T se clasificaron según la expresión de GFP y se expandieron en hIL7 (10 ng/ml) (Peprotech) y hIL15 (5 ng/ml) (Peprotech) durante 8 días adicionales. Acto seguido, los CAR-T se cultivan conjuntamente con una línea tumoral HER-2 positiva (OVCAR-3) etiquetada con Nuclight Red (Essen Biosciences) o una línea HER-2 negativa (HEK293T) durante 18 h en una proporción de células efectoras: objetivo de 1:1.

[0761] Los CAR-T se tratan previamente con DMSO al 0,1 % (control de vehículo) o un inhibidor de PTPN2 durante 1-2,5 horas antes del cocultivo con líneas celulares en las concentraciones indicadas. El inhibidor de PTPN2 se lava de los CAR-T antes de su inclusión en el ensayo de destrucción de tumores. La destrucción del tumor se evalúa comparando los CAR-T tratados con DMSO con los CAR-T tratados con inhibidor de PTPN2 mediante citometría de flujo o evaluación basada en imágenes de Incucyte de la viabilidad de las células tumorales, en diversas proporciones efector:objetivo. El porcentaje de destrucción se evalúa calculando la cantidad de células viables en un momento determinado en comparación con las células tumorales no tratadas, las células tumorales tratadas con inhibidor de PTPN2 y las células tumorales cultivadas con linfocitos CAR-T tratados con DMSO como control. Se espera que los resultados demuestren que: (a) las linfocitos CAR-T tratados con PTPN2 exhiben una mayor actividad de destrucción de células tumorales en comparación con las células de control tratadas con DMSO; y (b) incluso un tratamiento transitorio de PTPN2 (por ejemplo, durante una hora seguido de un lavado) es suficiente para potenciar la capacidad de los linfocitos CAR-T para destruir

células tumorales.

[0762] **Ejemplo 7**: Ensayo de tumor de xenoinjerto de transferencia de células adoptivas CAR-T

[0763] Para estudios in vivo con CAR-T, a ratones atímicos se les implantan xenoinjertos OVCAR. Después de alcanzar un tamaño adecuado de 50-100mm^3, aproximadamente 10^6 CAR-T tratados transitoriamente (por ejemplo, durante 1 hora y luego lavados) con o sin inhibidor de PTPN2 se transfieren por vía intravenosa a ratones portadores de tumores. El volumen del tumor y el recuento de linfocitos CAR-T se miden en múltiples puntos temporales y se comparan con los grupos de control tratados con DMSO (por ejemplo, durante 1 hora y luego se eliminan mediante lavado). Se espera que los ratones a los que se les administra CAR-T y que son tratados con inhibidor de PTPN2 presenten un menor volumen tumoral, una mayor frecuencia de CAR-T en la sangre y/o una mayor infiltración y/o activación de CAR-T en los tumores, menor volumen tumoral y/o recuentos más altos de linfocitos CAR-T.

[0764] **Ejemplo 8**: Ensayo de tumor singeneico de transferencia de células adoptivas de ratón

[0765] A ratones C57BL/6 congénicos Thy1.1 se les implantan aproximadamente 5 x10^5 de OVA que expresan células tumorales singénicas (B16-OVA, EL4 OVA o YUMM1.1) formuladas con 50 % de Matrigel (50 % PBS). Antes de la implantación, las líneas celulares tumorales B16-OVA, EL4 OVA o YUMM1.1 se transducen con un lentivirus que codifica una proteína de fusión OVA-GFP. Después de clasificar la expresión de GFP, se muestra que las células B16-OVA, EL4 OVA o YUMM1.1 crecen en ratones C57BL/6 no tratados. Después de crecer hasta un volumen de ~50-100 mm^3, los ratones con tumores recibirían una transferencia intravenosa de aproximadamente 1X10^6 linfocitos T transgénicos OT-1 que se someterán a los siguientes tratamientos. En primer lugar, los esplenocitos OT-1 primarios se tratan con 10 nm de péptido SIINFEKL o perlas recubiertas anti-CD3/anti-CD28. Después de 2 días, las células se lavan y se transfieren a un medio de cultivo con IL-2, IL-7 e IL-15 (todas a 5 ng/ml) durante otros 3 días. En otros experimentos, se aíslan linfocitos T CD8 OT-1 vírgenes para su transferencia. Antes de la transferencia, las células OT-1 se tratan con DMSO (control de vehículo) o un inhibidor de PTPN2 durante 1 hora y se lavan en PBS dos veces antes de la inyección.

[0766] Los grupos de prueba se separan de la siguiente manera: Tumor solo, Tumor + OT-1 tratados con DMSO, Tumor + OT-1 tratados con inhibidor de PTPN2. Cada grupo puede incluir 8 ratones durante los 2 momentos evaluados. Para evaluar la eficacia in vivo, el volumen del tumor se mide 3x/semana utilizando calibradores en varios momentos posteriores a la inyección de OT-1. Además, el día 7, se sacrifica el primer grupo de ratones para comparar la activación e infiltración inmunitaria tanto en el tejido linfoide secundario como en los tumores, tiñendo marcadores que incluyen, de modo no taxativo, CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1. La abundancia y el estado de activación de las células inmunitarias se cuantifican mediante citometría de flujo. Se espera que los resultados demuestren que un tratamiento transitorio con PTPN2 es suficiente para potenciar la destrucción antitumoral, como lo demuestra (a) una disminución en el volumen del tumor y/o (b) un aumento en la abundancia de linfocitos T activadas en el bazo, ganglios linfáticos y/o en tumores.

[0767] **Ejemplo 9**: Ensayo de cambio de movilidad usado para determinar la potencia de los inhibidores de PTPN2

[0768] La actividad del compuesto se puede determinar utilizando PTPN2 en una reacción enzimática *in vitro*. El ensayo enzimático utilizado para determinar la actividad puede ser un ensayo de cambio de movilidad utilizando un lector LabChip EZ de Caliper Life Sciences. La reacción enzimática se lleva a cabo en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 al 0,01 % y DTT 2 mM). Los compuestos se dispensan en una placa blanca ProxiPlate™ de 384 pocillos (PerkinElmer n.º de catálogo 6008289) utilizando Labcyte Echo en concentraciones variables (12 puntos, dilución 1:3). La enzima (a 0,5 nM) se incuba con el compuesto durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego, el sustrato (secuencia de sonda del receptor de insulina fosforilada se agrega a 2 µM a las placas y se incuba durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió una solución de extinción (agua y ácido 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxietoxi)-5-(3-{[1-(fenilmetanosulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)tiofeno-2-carboxílico) se añade a las placas, que luego se ejecutan en el lector EZ (excitación 488 nm, emisión 530 nm) para medir el % de conversión (la cantidad de sustrato fosforilado que es desfosforilado por PTPN2). Cada placa tiene un control 100 % (inhibidor: ácido 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxietoxi)-5-(3-{[1-(fenilmetanosulfonil)piperidin-

4-il]amino}fenil)tiofeno-2-carboxílico) y control 0 % (DMSO), que se utilizan para calcular el % de inhibición. Luego se utiliza el % de inhibición para calcular los valores de IC50.

[0769] **Ejemplo 10**: Ensayo de cambio de movilidad usado para determinar la potencia de los inhibidores de PTPN1 (también conocido como PTP1B)

[0770] La actividad del compuesto se puede determinar utilizando la proteína PTPN1 de longitud completa en una reacción enzimática *in vitro*. El ensayo enzimático utilizado para determinar la actividad puede ser un ensayo de cambio de movilidad utilizando un lector LabChip EZ de Caliper Life Sciences. La reacción enzimática se lleva a cabo en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM, EDTA 10 mM, Tween® 20 al 0,01 % y DTT 2 mM). Los compuestos se dispensan en una placa blanca ProxiPlate™ de 384 pocillos (PerkinElmer n.º de Cat. 6008289) utilizando un manipulador de líquidos Labcyte Echo® en concentraciones variables (12 puntos, dilución 1:3). La enzima (a 0,5 nM) se incuba con el compuesto durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego, el sustrato (secuencia de sonda del receptor 30 de insulina fosforilada se agrega a 2 µM a las placas y se incuba durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió una solución de extinción (agua y ácido 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxietoxi)-5-(3-{[1-(fenilmetanosulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)tiofeno-2-carboxílico) se añade a las placas, que luego se ejecutan en el lector EZ (excitación 488 nm, emisión 530 nm) para medir el % de conversión (la cantidad de sustrato fosforilado que es desfosforilado por PTPN1). Cada placa tiene un control de 100 % (inhibidor: ácido 4-bromo-3-(2-oxo-2-propoxietoxi)-5-(3-{[l-(fenilmetanosulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)tiofeno-2-carboxílico) y control 0 % (DMSO), que se utilizan para calcular el % de inhibición. Luego se utiliza el % de inhibición para calcular los valores de IC50.

[0771] **Ejemplo 11**: Inhibición del crecimiento celular y regulación por incremento del MHC inducida por IFNγ de B16F10

[0772] Se siembran células de melanoma de ratón B16F10 (ATCC Cat#CRL-6475, Manassas, VA) a una densidad de 500 células por pocillo en una placa de fondo transparente de 384 pocillos en un volumen total de 25 µl de DMEM + FBS al 10 %. Se deja que las células se adhieran durante la noche a 37 °C + CO_2 al 5 %. Al día siguiente, se añaden 12,5 µl de IFNγ de ratón a la mitad de la placa a una concentración de 2 ng/ml para una concentración de ensayo final de 0,5 ng/ml de IFNγ. Solo se añade medio (12,5

µl de DMEM + FBS al 10 %) al resto de la placa. Los compuestos resuspendidos en DMSO a 100 mM se diluyen en DMSO en un intervalo de 100 mM a 0,001 mM y se incluyen controles solo de DMSO. Las diluciones de compuesto/DMSO se diluyen adicionalmente 1:250 en DMEM + FBS al 10 % y se añaden 12,5 µl de estas diluciones por triplicado a las células con o sin IFNγ. Las concentraciones finales del compuesto oscilan entre 100 µM y 0,001 µM con una concentración final de DMSO del 0,1 %. No se utiliza el perímetro exterior de 2 pocillos de la placa. La placa se carga en un sistema de análisis de células vivas IncuCyte® S3 (Essen Bioscience-Sartorius, Ann Arbor, MI) mantenido en una incubadora a 37 °C + 5 % de CO_2, se deja equilibrar durante 2 horas y se toman imágenes cada 6 horas durante 5 días. Se mide la confluencia a lo largo del tiempo para diluciones de compuestos en presencia y ausencia de IFNγ. Los valores de inhibición del crecimiento se obtienen cuando el control “DMSO/sin IFγ” alcanza una confluencia >95 %. En estos puntos temporales, el porcentaje de inhibición del crecimiento de cada compuesto a la concentración indicada se calcula en relación con el control "DMSO/con IFNγ". En estos mismos momentos, la regulación por incremento del MHC se evalúa mediante citometría de flujo. Se espera que los compuestos que inhiben PTPN2 muestren un aumento en los niveles de MHC de manera dependiente de la dosis.

[0773] Ejemplo 12: Activación y función de linfocitos T

[0774] Los linfocitos Pan T se aíslan de esplenocitos C57BL6. Se cultivan linfocitos T aislados (50.000 células/pocillo en una placa de fondo plano de 96 pocillos) en RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 %, 2-mercatoetanol 50 nM, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 µg/ml, y se incuban con la concentración indicada de compuesto o DMSO por duplicado. Después de 1 hora, se añaden Dynabeads CD3/CD28 activador de linfocitos T de ratón en una proporción de perlas a células de 1:5 para estimular los linfocitos T durante 2 o 3 días como se describe a continuación. De manera alternativa, los anticuerpos contra CD3 y CD28 se unen a placas para estimulación. Los linfocitos T con o sin compuesto se incuban en ausencia de perlas activadoras de linfocitos T (solo medio) como control. Después de 2 días de estimulación, se evalúa el estado de activación de los linfocitos T mediante citometría de flujo. Los linfocitos T se someten primero al colorante Fixable Viability Zombie Violet™ para excluir las células muertas, se lavan y luego se tiñen con anticuerpos anti-CD8 etiquetados con BUV805, anti-CD25 etiquetados con APC-R700

y anti-CD69 etiquetados con PE. Después de la tinción, las células se fijan con paraformaldehído al 2 % y se adquieren en un citómetro de flujo BD LSRFortessa™ X-20 utilizando el software BD FACSDiva™ y se analizan los datos. Se excluyen las células muertas y las frecuencias de linfocitos T CD8 activadas se informan como la frecuencia de células CD25+ o CD69+ dentro de la población CD8+. El nivel de expresión de CD25 y CD69 indica el estado de activación de las células por célula y se evalúa mediante las intensidades de fluorescencia medias (MFI) de CD25 y CD69. Después de 3 días de estimulación, se recogen los sobrenadantes y se evalúan el IFNγ y el TNFα en los sobrenadantes utilizando un ensayo MSD V-plex (Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

[0775] **Ejemplo 13**: Eficacia in vivo de compuestos en modelos de tumores MC38 y B16F10.

[0776] Inoculación y tratamientos de células tumorales.

[0777] Las células se cultivan hasta el paso 3 in vitro. Se inoculan por vía subcutánea un total de 1×10^5 células MC-38 o B16F10 viables en el flanco derecho de ratones hembra C57Bl/6 (7-12 semanas de edad) el día 0. El volumen de inyección es de 0,1 ml y se compone de una mezcla 1:1 de S-MEM y Matrigel® (Corning, NY, EE. UU.). Los tumores coinciden en tamaño el día 14 y los ratones tienen un peso corporal medio de ~21 g. El volumen tumoral medio (TV) con un tamaño coincidente es de aproximadamente 116 ± 8 mm^3. Después de igualar el tamaño, los tratamientos se inician el mismo día. La dosificación de ratones se realiza en un horario diario o dos veces al día.

[0778] El volumen del tumor se calcula tres veces por semana. Las mediciones de la longitud (L) y el ancho (W) del tumor se toman mediante un calibrador electrónico y el volumen se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $V = L \times W^2/2$ usando Study Director Versión 3.1.399.22 (Studylog Systems, Inc, CA, EE. UU.). Los ratones se sacrifican cuando el volumen del tumor es ≤ 3000 mm^3 o se producen ulceraciones en la piel. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula como TGI = 1-(punto de tiempo medio de TV (tratamiento)/punto de tiempo medio de TV (vehículo)) para cada punto de tiempo en el que se miden los volúmenes del tumor. El TGIMax informado es el valor de TGI más grande para cualquier momento en el que se recopilen volúmenes de tumores para ese grupo de tratamiento. Cuando se desee, aproximadamente en el día 7, se sacrifica un primer grupo de ratones para comparar la activación e infiltración inmunitaria

tanto en el tejido linfoide secundario como en los tumores, tiñendo marcadores que incluyen, de modo no taxativo, CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1. La abundancia y el estado de activación de las células inmunitarias se cuantifican mediante citometría de flujo.

[0779] *Ensayo de citometría de flujo pSTAT5 en sangre entera de ratón*

[0780] Se extrae sangre completa de ratones a tubos recubiertos de polvo con EDTA mediante punción cardíaca el día 7 de la dosificación con el compuesto indicado. Se estimulan 100 µl de sangre completa con 100 ng/ml de IL-2 murina durante 20 minutos a 37 °C, CO_2 al 5 %. Después de la estimulación, se añaden 1,8 ml de amortiguador de Lisado/Fijación BD Phosflow precalentado durante 20 minutos a 37 °C. Las células se lavan dos veces en amortiguador FACS (PBS de Dulbecco con BSA al 0,2 %) y se incuban durante 30 minutos en hielo en amortiguador Perm III frío. Las células se lavan con amortiguador FACS y se resuspenden en 50 µl de amortiguador FACS con anticuerpos y se tiñen durante 3 horas a temperatura ambiente con agitación suave. Los anticuerpos añadidos son una combinación de los siguientes: anti-CD3-AF647, clon 145-2C11; anti-CD4-FITC, clon GK1.5; anti-pSTAT5 (pY694)-PE, clon 47; anti-CD45-BUV395, clon 30-F11. Después de la tinción, las células se lavan dos veces con amortiguador FACS y las muestras se adquieren en un citómetro de flujo BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San José, CA) y se analizan con el software FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR). La intensidad de fluorescencia media (MFI) de pSTAT5 como medida de la cantidad de STAT5 fosforilada en la población de linfocitos T CD3+ se informa como un cambio en veces del compuesto tratado con respecto a los grupos de animales tratados con vehículo.

[0781] *Tinción con granzima B de ensayo de citometría de flujo de linfocitos T CD8 en bazo de ratón*

[0782] Los ratones se sacrifican el día 7 de la dosificación con el compuesto y se extirpan los bazos. Se disocian los bazos, se lisan los glóbulos rojos y se preparan suspensiones de células individuales. Los esplenocitos se tiñen con el kit de viabilidad fijable Zombie UV™ diluido en PBS de Dulbecco durante 10 minutos a temperatura ambiente para excluir las células muertas, seguido de tinción para marcadores de superficie durante 45 minutos en hielo utilizando los siguientes anticuerpos de citometría de flujo diluidos en amortiguador de ejecución autoMACS® (Miltenyi Biotec , Bergisch Gladbach, Alemania):

anti-CD45 etiquetado con Brilliant Violet 510, anti-CD3 etiquetado con Brilliant Ultraviolet 395, anti-CD4 etiquetado con Brilliant Violet 786, anti-CD8 etiquetado con APC/Cy7. Las células se lavan dos veces con amortiguador de ejecución autoMACS®, se permeabilizan con amortiguador de fijación/permeabilización (FoxP3/juego de amortiguadores de tinción de factor de transcripción) y se tiñen intracelularmente con anticuerpo anti-granzima B etiquetado con PE diluido en amortiguador de permeabilización (FoxP3/juego de amortiguador de tinción de factor de transcripción) durante 1 hora en hielo. Después de la tinción, las células se lavan dos veces con amortiguador de ejecución autoMACS® y las muestras se adquieren en un citómetro de flujo BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San José, CA) y se analizan con el software FLowJo V10 (FlowJo, Ashland, OR).

[0783] *Medición de citocinas en plasma de ratón.*

[0784] Se extrae sangre entera de ratones a heparina sódica mediante punción cardíaca el día 7 de la dosificación con el compuesto y se prepara plasma mediante centrifugación. Las citocinas en plasma se miden utilizando el panel 1 Th1/Th2 Citocina y quimiocina 20-Plex de ratón ProcartaPlex™ (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los niveles de IP10 se expresan como cambios múltiplos en el grupo de animales de control del vehículo.

[0785] Si bien en la presente se han mostrado y descrito modalidades preferidas de la presente descripción, será evidente para los expertos en la técnica que tales modalidades se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Los expertos en la técnica podrán realizar numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la divulgación. Se entenderá que, en la práctica de la divulgación, se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la invención que se describieron en la presente. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean abarcados por estas.