

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

[001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/504,147, presentada el 24 de mayo de 2023 y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/517,046, presentada el 1 de agosto de 2023, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

ANTECEDENTES

[002] 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) $\alpha\beta$ 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.

[003] 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.

[004] El cáncer es la segunda causa principal de muerte en humanos. En 2020 se produjeron cerca de 10 millones de muertes por cáncer en todo el mundo y se diagnosticaron más de 18

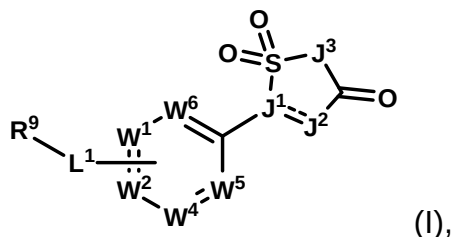
millones de casos nuevos. Solo en los Estados Unidos, el cáncer causa la muerte de más de medio millón de personas al año, con alrededor de 1,9 millones de casos nuevos diagnosticados por año (excluidos los cánceres de piel de células basales y de células escamosas). Los cánceres de pulmón, hígado, estómago e intestino representan más de

[005] 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

[006] 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.

[007] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W^1 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

W^2 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

5 W^4 se selecciona de N y $C(R^4)$;

W^5 se selecciona de N y $C(R^5)$;

W^6 se selecciona de N y $C(R^6)$;

J^1 se selecciona de N, C y $C(R^8)$;

J^2 se selecciona de N, $N(R^7)$, $C(R^8)$, $C(R^8)_2$ y $C(O)$;

10 J^3 se selecciona de $N(R^7)$ y $C(R^8)_2$;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenos C_{1-6} , alquenilenos C_{2-6} , alquinilenos C_{2-6} , heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenos de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenos de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, $-N(R^{12})$ -, $-C(NR^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})$ -, $-C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)O$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-C(O)C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-OS(O)$ -, $-S(O)O$ -, $-OS(O)_2$ -, $-S(O)_2O$ -, $-S(O)(NR^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)N(R^{12})$ -, $-P(O)(OR^{12})$ - y $-P(O)(R^{12})$ -, en donde alquilenos C_{1-6} , alquenilenos C_{2-6} , alquinilenos C_{2-6} , heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenos de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenos de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^9 se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales

está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, $-OR^{15}$, $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$, $-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$;

R^4 , R^5 , R^6 y R^8 se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^7 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-12})$, $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})-(\text{carbociclo } C_{3-12})$, $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$, $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$, $-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-12})$, $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})-(\text{carbociclo } C_{3-12})$, $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$ y $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-12})$ y $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-12})$ y $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{heterociclo de 3 a 12 miembros})$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y $-N(R^{12})$ -;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y

5 fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} ,
 15 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 2 a 6 miembros, heteroalquino de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 2 a 6 miembros, heteroalquino de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$,
 25 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$,

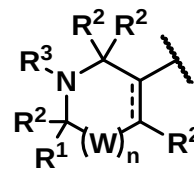
$=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$;

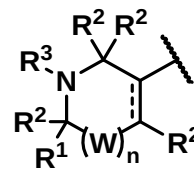
R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;

R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros); R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y ----- indica un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

en donde al menos uno de R^9 , W^1 , W^2 , W^4 , W^5 , W^6 , J^2 o J^3 se sustituye con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} .

[008] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), W^4 es $C(R^4)$, W^5 es $C(R^5)$ y W^6 es $C(R^6)$. En algunas modalidades, W^1 es C y W^2 es $C(R^8)$. En algunas modalidades, J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, R^9 es heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclo de 4 a 7 miembros está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} . En algunas modalidades, R^9 se sustituye con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} . En algunas modalidades, R^9 es el heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno del anillo sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} . En algunas modalidades, R^9 comprende un átomo de carbono del anillo sustituido con $-OR^{15}$ o O -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} .



[009] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), R^9 es , en donde:

W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

- 5 R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3)
- 15 R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;
- 20

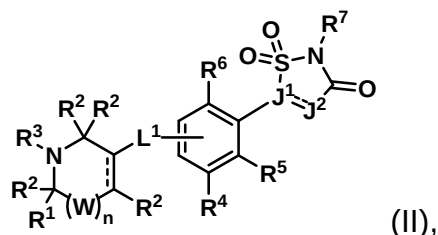
- R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -
- 25

$N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$,
 opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se
 toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$ y (2) dos R^2 , junto con los átomos a los
 5 que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en
 donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros,
 heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo
 C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12
 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo
 10 C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
 R^{20} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de
 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -
 alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-}
 15 $_6$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12
 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , -
 (alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, -
 $S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo
 C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12
 20 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; y

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12
 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran
 unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} ,
 25 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12
 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos
 con uno, dos o tres R^{20} .

[010] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de
 Fórmula (II):



(II),

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

5 J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;

R^1 se selecciona de halógeno, -alquilo C_{0-6} -CN, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_3), -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{4-5}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³) o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, (2) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, (3) R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (4) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_3) está sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y en donde -alquilo C_{0-6} -CN, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{4-5}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -

(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$,
5 opcionalmente en donde uno o más de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y (3) dos R^2 vecinales, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en
10 donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
15 R^{20} ;
 R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de
20 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente
25 sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
 R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-$
30

$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, $-N(R^{12})$ -, $-C(NR^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})$ -, $-C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)O$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-C(O)C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-OS(O)$ -, $-S(O)O$ -, $-OS(O)_2$ -, $-S(O)_2O$ -, $-S(O)(NR^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)N(R^{12})$ -, $-P(O)(OR^{12})$ - y $-P(O)(R^{12})$ -, en donde alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷);

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y -N(R¹²)-;

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y fenilo, en donde alquilo C₁₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NO₂, -CN, carbociclo C₃₋₁₂,

heterociclo de 3 a 12 miembros, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S-S-R¹², -S-C(O)R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, =O, =S y =NR¹²; o R¹⁶ y R¹⁷

se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R²⁰ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de

2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³), -

S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

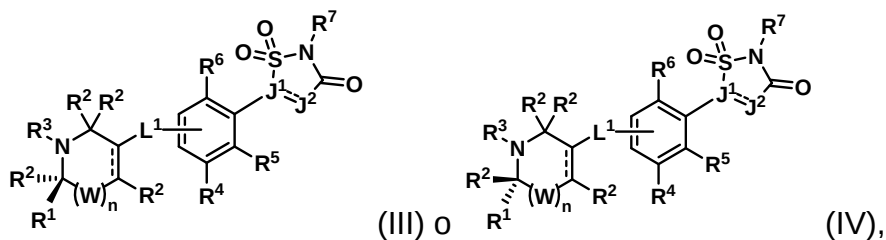
miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);

R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

[011] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III) o (IV):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es C(R²)₂;

n es 0, 1 o 2;

J¹ es N y J² es CH₂; o J¹ es C y J² es CH;

R¹ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de

2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) R¹ y R², junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R¹ y R³, junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R², junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12

miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R³ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

L¹ está ausente o se selecciona de alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -C(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)N(R¹²)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)O-, -C(O)N(R¹²)C(O)-, -C(O)N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -C(O)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, -

S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroalquileo de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o R¹² y R¹³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R¹⁴ son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷);

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y -N(R¹²)-;

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y fenilo, en donde alquilo C₁₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NO₂, -CN, carbociclo C₃₋₁₂, heterociclo de 3 a 12 miembros, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S-S-R¹², -S-C(O)R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -

$C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

- 5 R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$;
- 25 R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$ y $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y $-OH$;
- 30

R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros); R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

- 5 cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

[012] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III) proporcionado en al menos 98 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IV) proporcionado en al menos 98 % de exceso enantiomérico.

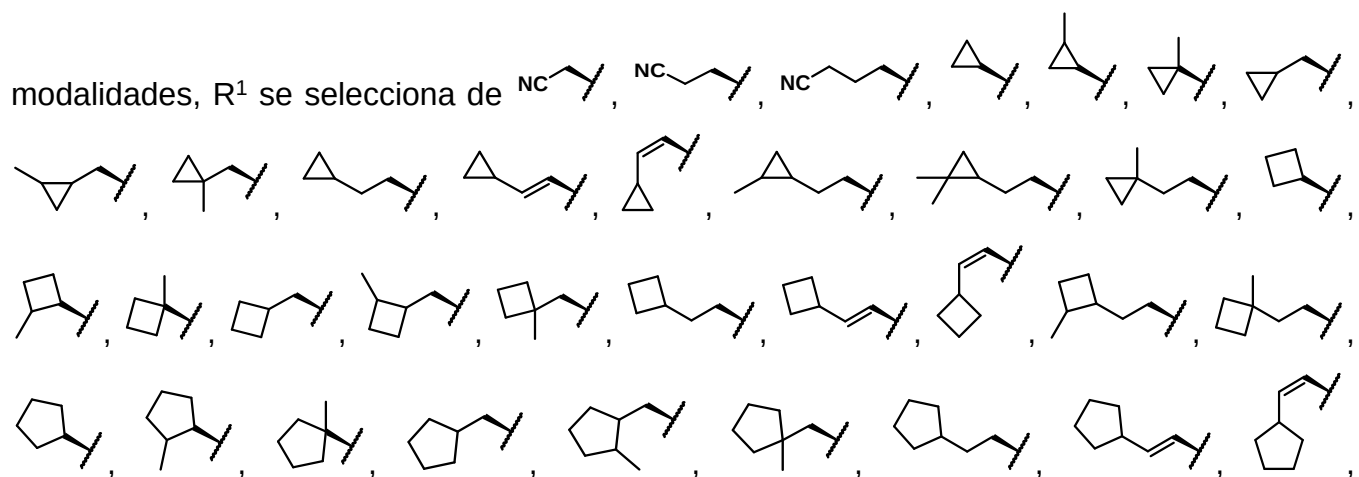
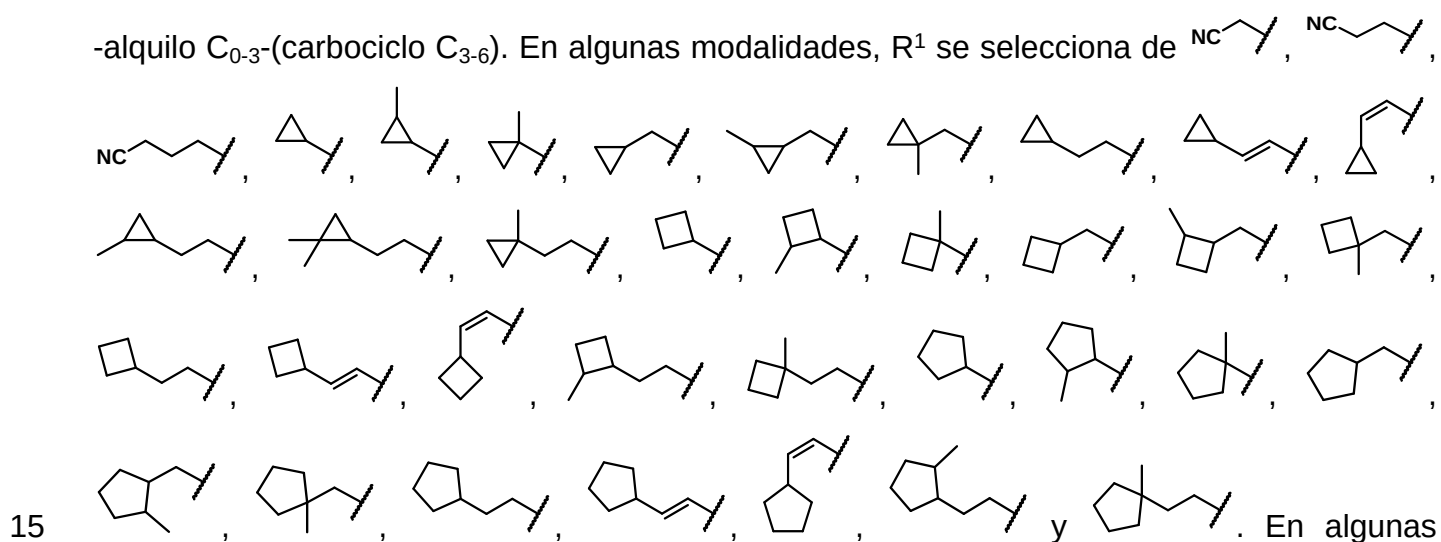
- 10 **[013]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV), R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-\text{OR}^{12}$ y $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-\text{OH}$. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno.
- 15 En algunas modalidades, R^5 se selecciona de halógeno, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{OR}^{15}$, y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 es $-\text{OH}$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OR}^{15}$ y $-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{OR}^{15}$. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de halógeno, $-\text{OR}^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas
- 20 modalidades, R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de flúor y cloro. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es flúor.

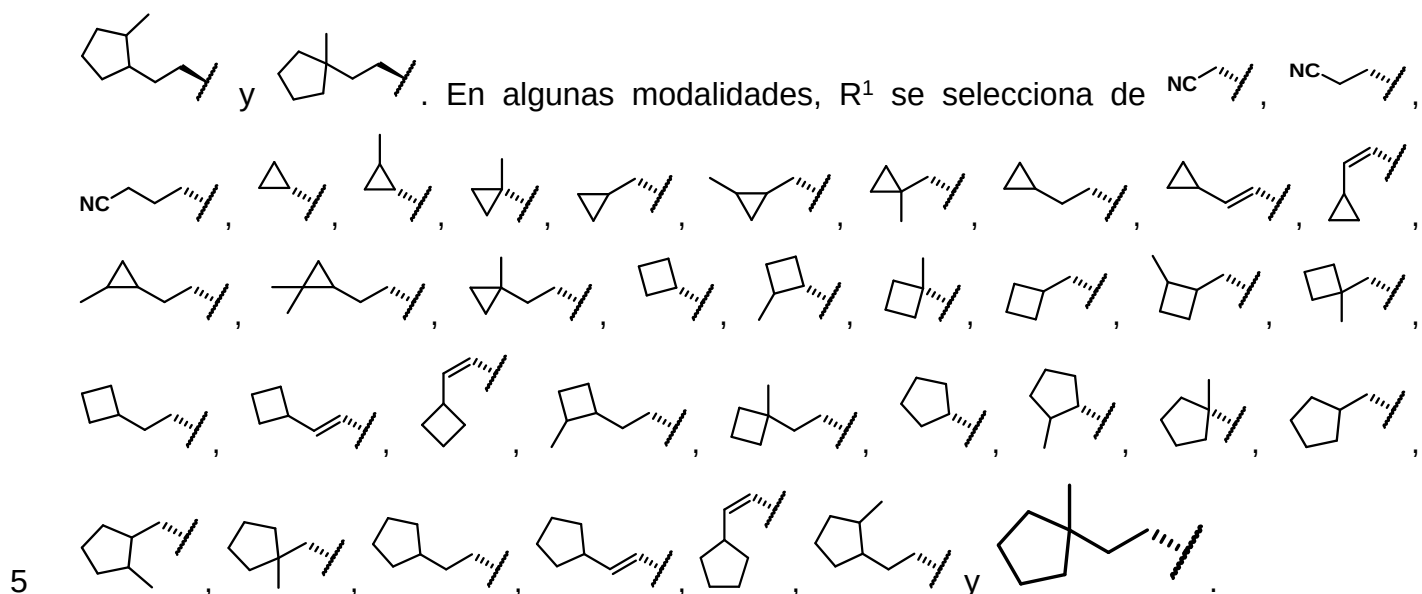
[014] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV), J^1 es N y J^2 es CH_2 . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de hidrógeno y $-(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{OR}^{15}$. En algunas modalidades, R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^7 es $-(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{OR}^{15}$.

- 25 **[015]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV), L^1 está ausente o se selecciona de alquilenos C_{1-6} , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{12})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{12})-$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})-$. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquilenos C_{1-3} , $-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$. En algunas modalidades, L^1 está ausente.

- 30 **[016]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), W es CH_2 . En

algunas modalidades, n es 0 o 1, tal como n es 0. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de halógeno, alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} - (carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$, o $=C(R^{14})_2$, o R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-8}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}). En algunas modalidades, R^1 se selecciona de





[017] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, o dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$, o $=C(R^{14})_2$, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, cada R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-6} y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de -alquilo C_2 -(heterociclo de 5 a 6 miembros) y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde -alquilo C_2 -(heterociclo de 5 a 6 miembros) está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} y oxo.

10

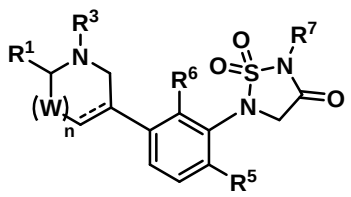
15

[018] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV), R^{15} se selecciona de $-C(O)R^{12}$ y $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^{12} es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con $-NH_2$. En algunas modalidades, cada X e Y es $-O-$. En algunas modalidades, al menos uno de R^{16} y R^{17} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{12}$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$ y $-P(O)(OR^{12})_2$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} son independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en cada

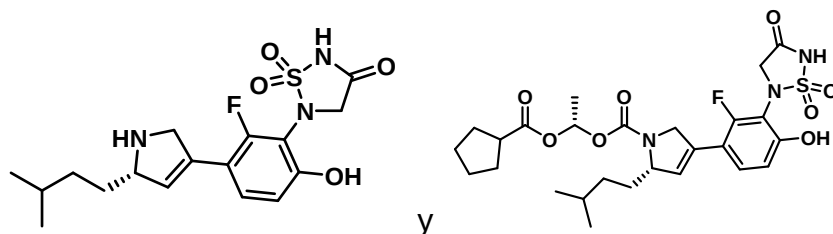
20

aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹², -S-S-R¹², -S-C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹² y -P(O)(OR¹²)₂. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹², -S-S-R¹², -S-C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹² y -P(O)(OR¹²)₂. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CH₂OC(O)R¹² y -CH₂OC(O)OR¹². En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂-S-S-(CH₂)₂OH y -CH₂CH₂-S-C(O)CH₃. En algunas modalidades, R¹⁵ es -P(O)(OH)₂.

[019] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de este, en donde: W es CH₂; n es 0; R¹ es ; R³ se selecciona de hidrógeno y -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹²; R⁵ es -OH; R⁶ es flúor; R⁷ es hidrógeno; R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆ y carbociclo C₃₋₆; y indica un enlace doble. En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto



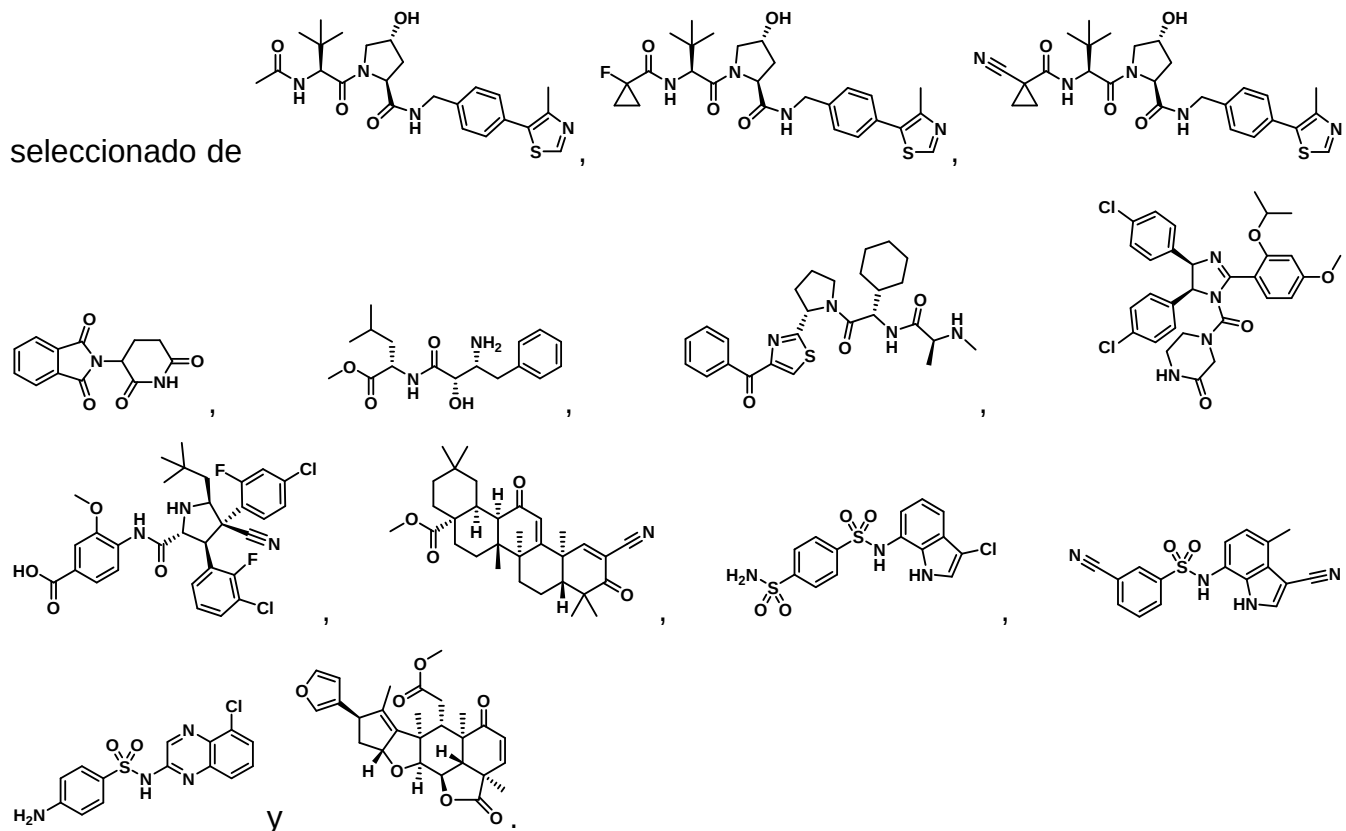
seleccionado de y , o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de este.

[020] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de este.

[021] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula D-L^{DE}-E en donde D es una forma monovalente de un compuesto descrito en el

presente documento; L^{DE} es un enlazador covalente unido a D y E; y E es una forma monovalente de un potenciador de la degradación. En algunas modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/elBC/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. En algunas 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. En algunas modalidades, L^{DE} es $-L^{DE1}-L^{DE2}-L^{DE3}-L^{DE4}-L^{DE5}-$; L^{DE1} , L^{DE2} , L^{DE3} , L^{DE4} y L^{DE5} son independientemente un enlace, $-O-$, $-N(R^{12})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, alquilenos C_{1-6} , $(-O-\text{alquilo } C_{1-6})_z-$, $(-\text{alquilo } C_{1-6}-O)_z-$, alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , haloalquilenos C_{1-6} , cicloalquilenos C_{3-12} , heterocicloalquilenos C_{1-11} , arilenos C_{6-12} o heteroarilenos C_{1-11} , en donde alquilenos C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , haloalquilenos C_{1-6} , cicloalquilenos C_{3-12} , heterocicloalquilenos C_{1-11} , arilenos C_{6-12} o heteroarilenos C_{1-11} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; y en donde cada alquilo C_{1-6} de $(-O-\text{alquilo } C_{1-6})_z-$ y $(-\text{alquilo } C_{1-6}-O)_z-$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y z es independientemente un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(O-$

$C_2\text{alquil}_z$ - y z es un número entero de 1 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(C_2\text{alquil-O})_z-$ y z es un número entero de 1 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(CH_2)_{zz1}L^{\text{DE}2}(CH_2O)_{zz2}-$, en donde $L^{\text{DE}2}$ es un enlace, un heterocicloalquileo de 5 o 6 miembros o heteroarileno, fenileno, -alquinileno C_{2-4} , $-\text{SO}_2-$ o $-\text{NH}-$; y $zz1$ y $zz2$ son independientemente un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(CH_2)_{zz1}(CH_2O)_{zz2}-$, en donde cada $zz1$ y $zz2$ es independientemente un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es un enlazador PEG. En algunas modalidades, E es una forma monovalente de un compuesto



[022] En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se proporciona en al menos 99 % de exceso enantiomérico. En ciertos aspectos, la presente divulgación 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.

[023] En ciertos aspectos, la presente divulgación 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 descrito en la presente, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable de este. En ciertos aspectos, la presente divulgación 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, 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.

[024] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de una célula, que comprende: (a) poner en contacto la célula con un compuesto descrito en el presente documento; y (b) introducir en la célula (i) una secuencia de receptor de linfocitos T quimérico 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, en donde cada uno de TFP y CAR exhiben unión específica a un antígeno, potenciando así la inmunidad de la célula. En algunas modalidades, (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, un método descrito en el presente documento comprende además administrar la célula a un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, un método descrito en el presente documento 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 el compuesto descrito en la presente, una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2.

[025] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) administrar un compuesto descrito en el presente documento; y (b) administrar un segundo agente o una segunda terapia simultáneamente, antes o después de la etapa (a), en donde el segundo agente o la segunda terapia comprende una célula linfoide que (1) retiene la expresión o actividad de PTPN2 antes de ser expuesta al compuesto, y (2) expresa (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, en donde cada

uno de TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno tumoral. En algunas modalidades, el compuesto se administra sistémica y/o transitoriamente al sujeto que lo necesita, y en donde el segundo agente o la segunda terapia comprende una célula linfoide que (1) retiene la expresión o actividad de PTPN2 antes de ser expuesta al compuesto y (2) una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR que presenta unión específica a un antígeno tumoral. En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se administra de forma sistémica y transitoria al sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, antes de exponerse al compuesto, la célula linfoide retiene al menos alrededor del 90 % de la expresión o actividad de PTPN2 en comparación con un control. En algunas modalidades, el segundo agente o la segunda terapia comprende una cantidad subterapéutica de las células linfoides. En algunas modalidades, el compuesto (i) no regula la recombinación específica del sitio de un gen que codifica PTPN2, y (ii) no afecta la edición del gen que codifica PTPN2. En algunas modalidades, la célula linfoide es una célula efectora inmunitaria. En algunas modalidades, 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, 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+. En algunas modalidades, 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. En algunas modalidades, el compuesto exhibe una IC₅₀ menor o igual a 500 nM para PTP1B según se determina en un ensayo de fosfatasa que utiliza DiFMUP como sustrato. En algunas modalidades, el compuesto exhibe (i) una IC₅₀ menor que 5 nM como se verificó en un ensayo de fosfatasa usando DiFMUP como sustrato, y (ii) una EC₅₀ menor que 10 µM en un ensayo de pSTAT1. En algunas modalidades, el compuesto exhibe (i) una IC₅₀ menor que 5 nM como se verificó en un ensayo de fosfatasa usando DiFMUP como sustrato, (ii) una EC₅₀ menor que 5 µM en un ensayo de pSTAT1, y (iii) una EC₅₀ menor que 1 µM cuando se evaluó en un ensayo de CD25. En algunas modalidades, el compuesto exhibe una IC₅₀ menor o igual a 500 nM para PTP1B según se determina en un ensayo de fosfatasa que utiliza DiFMUP como sustrato. En algunas

modalidades, la expresión o actividad de PTPN2 se regula por disminución de forma transitoria mediante la administración intermitente del compuesto a la célula linfoide. En algunas modalidades, el método comprende además monitorear, simultáneamente con o después de la administración del compuesto y/o la célula linfoide, uno o más biomarcadores inflamatorios presentes en el sujeto seleccionados del grupo que consiste en: anticuerpos, citocinas, radicales y factores de coagulación. En algunas modalidades, las citocinas comprenden IL-1, IL-6, TNF- α , IL-10 o IL-1RR.

[026] En algunas modalidades, un método de la presente divulgación comprende además administrar al sujeto otro agente seleccionado del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico, un agente radiactivo, un inhibidor de marcadores antitumorales y un inhibidor de puntos de control. En algunas modalidades, un método de la presente divulgación comprende además administrar un agente terapéutico adicional junto con el compuesto.

[027] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar (por ejemplo, administrar sistémica o localmente) un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (II-a), (III) o (IV), al sujeto, de modo de potenciar la inmunidad del sujeto. 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, con uno o más compuestos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (II-a), (III) o (IV), de modo de potenciar la inmunidad del sujeto. En aun otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para potenciar la inmunidad de un sujeto que lo necesita, que comprende regular por disminución sistémicamente y de forma transitoria la expresión o actividad de PTPN2 in vivo en una célula del sujeto, con uno o más compuestos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (II), (II-a), (III) o (IV), de modo de potenciar la inmunidad del sujeto.

[028] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona una célula linfoide modificada que comprende (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 del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde cada TFP y CAR exhibe unión

específica a un antígeno, en donde la célula linfoide comprende un compuesto descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el compuesto exhibe (i) una IC_{50} menor que 5 nM como se verificó en un ensayo de fosfatasa usando DiFMUP como sustrato, (ii) una EC_{50} menor que 10 μ M en un ensayo de pSTAT1, y/o (iii) una EC_{50} menor que 1 μ M cuando se evaluó en un ensayo de CD25.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[029] 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[030] Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos (también "Figura" y "FIG." en el presente documento), de los cuales:

[031] La Figura 1 muestra los resultados de un estudio en el que se trataron ratones portadores de tumores MC38 con (i) un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (por ejemplo, Compuesto A, en diversas concentraciones) o (ii) vehículo.

[032] La Figura 2 muestra los resultados de un estudio en el que ratones curados de tumores MC38 mediante un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (por ejemplo, Compuesto B) se volvieron a exponer a células MC38 30 días después de la última dosis del inhibidor de PTPN2 sin ningún tratamiento adicional. Se utilizaron como control ratones sin tratamiento previo expuestos a células MC38.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[033] A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por el experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. 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. Las estructuras químicas se denominan aquí según las convenciones de la IUPAC implementadas en el software ChemDraw® (Perkin Elmer, Inc., Cambridge, MA). 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. Tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Asimismo, el uso de la expresión "que incluye", así como también otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es taxativo. 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.

[034] El término " C_{x-y} " o " C_x-C_y " cuando se usa junto con un resto químico, tal como alquilo, alquenilo o alquinilo, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{x-y} " se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada, que contienen de x a y carbonos en la cadena.

[035] "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo lineales y ramificados. Un grupo alquilo puede contener de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_{1-12}), tal como de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_{1-8}) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo y decilo. Un grupo alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[036] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,2-dibromoetilo.

[037] "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquenilo lineales y ramificados, que contienen al menos un enlace doble. Un grupo

alquenilo puede contener de dos a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C_{2-12}), tal como de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C_{2-8}) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C_{2-6}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[038] "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbonados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquinilo lineales y ramificados, que contienen al menos un enlace triple. Un grupo alquinilo puede contener de dos a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C_{2-12}), tal como de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C_{2-8}) o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C_{2-6}). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[039] "Alquilenio" o "cadena de alquilenio" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados divalentes sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilenio lineales y grupos alquilenio ramificados, que contienen de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquilenio C_{1-12}), tales como de uno a ocho átomos de carbono. (alquilenio C_{1-8}) o de uno a seis átomos de carbono (alquilenio C_{1-6}). Los ejemplos de grupos alquilenio incluyen metileno, etileno, propileno y n-butileno. De manera similar, "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a grupos alquilenio, como se definen anteriormente, que comprenden uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono, respectivamente. Los puntos de unión de la cadena de alquilenio, alquenileno o alquinileno al resto de la molécula pueden ser a través de uno o dos carbonos cualesquiera de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilenio, alquenileno o alquinileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[040] "Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos, respectivamente, en los que uno o más, tales

como 1, 2 o 3, de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo, tal como O, N, P, Si, S o combinaciones de estos. Cualquier heteroátomo de nitrógeno, fósforo y azufre presente en la cadena puede someterse opcionalmente a oxidación y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede someterse opcionalmente a cuaternización. En caso de proporcionarse, un rango numérico se refiere a la longitud total de la cadena. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo de 3 a 8 miembros tiene una longitud de cadena de 3 a 8 átomos. La conexión con el resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[041] "Heteroalquileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno" se refieren a grupos alquileno, alquenileno y alquinileno sustituidos o no sustituidos, respectivamente, en los que uno o más, tales como 1, 2 o 3, de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo, tal como O, N, P, Si, S o combinaciones de estos. Cualquier heteroátomo de nitrógeno, fósforo y azufre presente en la cadena puede someterse opcionalmente a oxidación y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede someterse opcionalmente a cuaternización. En caso de proporcionarse, un rango numérico se refiere a la longitud total de la cadena. Por ejemplo, un grupo heteroalquileno de 3 a 8 miembros tiene una longitud de cadena de 3 a 8 átomos. Los puntos de unión de la cadena de heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno al resto de la molécula pueden ser a través de un heteroátomo o un carbono, o dos heteroátomos cualesquiera, dos carbonos cualesquiera, o un heteroátomo cualquiera y un carbono cualquiera en la cadena heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[042] "Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático en el que cada átomo del anillo es un átomo de carbono. El carbociclo puede incluir anillos monocíclicos C₃₋₁₀, anillos bicíclicos C₅₋₁₂, anillos policíclicos C₅₋₁₈, anillos espirocíclicos C₅₋₁₂ y anillos con

puentes C₅₋₁₂. Cada anillo de un carbociclo bicíclico o policíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un carbociclo policíclico contiene un número de anillos igual al número mínimo de escisiones necesarias para convertir el carbociclo en un esqueleto acíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo arilo C₆₋₁₂, tal como arilo C₆₋₁₀. En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂. En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo cicloalqueno C₅₋₁₂. En un ejemplo de modalidad, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, está incluida en la definición de carbociclo. Un carbociclo puede comprender un anillo fusionado, un anillo con puente, un anillo espirocíclico, un anillo saturado, un anillo insaturado, un anillo aromático o cualquier combinación de estos. Los ejemplos de carbociclos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo y naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo carbociclo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

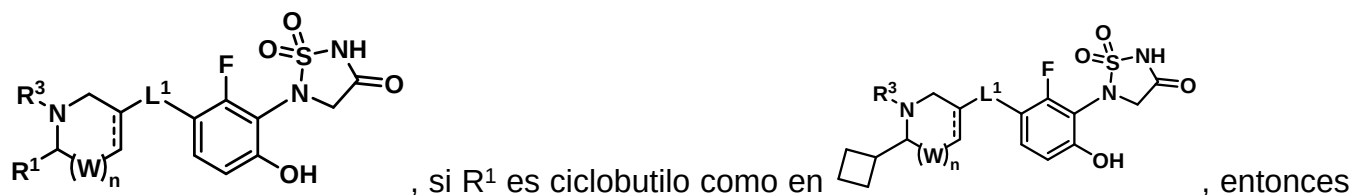
[043] "Heterociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S, P y N. El heterociclo puede incluir anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 5 a 12 miembros, anillos policíclicos de 5 a 18 miembros, anillos espirocíclicos de 5 a 12 miembros y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico o policíclico puede seleccionarse entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un heterociclo policíclico contiene un número de anillos igual al número mínimo de escisiones necesarias para convertir el heterociclo en un esqueleto acíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). El heterociclo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterociclo, si la valencia lo permite, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heterociclo. En algunas modalidades, el heterociclo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, tal como heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heterociclo es un grupo heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros. Un heterociclo puede comprender un anillo fusionado, un anillo con puente, un anillo espirocíclico, un anillo saturado, un anillo insaturado,

un anillo aromático o cualquier combinación de estos. En un ejemplo de modalidad, un heterociclo, por ejemplo, piridilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Los ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, indazolilo, indolilo, benztienilo, benzoxazolilo y quinolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[044] "Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que comprende al menos un heteroátomo, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. El heteroarilo puede incluir anillos monocíclicos de 5 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros, anillos policíclicos de 6 a 18 miembros, anillos espirocíclicos de 5 a 12 miembros y anillos puenteados de 6 a 12 miembros. Como se usa en el presente documento, el anillo heteroarilo se puede seleccionar entre monocíclico, bicíclico o policíclico, incluidos sistemas de anillos fusionados, espirocíclicos y con puentes, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático y comprende al menos un heteroátomo. Un heteroarilo policíclico contiene un número de anillos igual al número mínimo de escisiones necesarias para convertir el heteroarilo en un esqueleto acíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). El o los heteroátomos en el heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heteroarilo, si la valencia lo permite, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, grupos azepinilo, benzimidazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiophenilo, benzoxazolilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y tienilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[045] A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno están implícitos en las estructuras representadas en el presente documento como necesarios para satisfacer el requisito de valencia.

[046] Una línea ondulada "~~~~" dibujada a lo largo o al final de un enlace o un enlace discontinuo "----" se utilizan indistintamente en este documento para indicar dónde se produce una desconexión o unión de un enlace. Por ejemplo, en la estructura



R¹ puede ser representado como "~~~~", "~~~~", o "~~~~".

[047] El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos de la estructura. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido por" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre de forma espontáneamente una transformación tal como mediante reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Tal como se utiliza en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más, iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta divulgación, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos descritos en la presente que cumplan con las valencias de los heteroátomos.

[048] Un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), está opcionalmente sustituido con uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de:

halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²²,
 5 -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³)- y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³); en donde dos sustituyentes unidos a los mismos átomos o átomos
 10 adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos
 15 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
 20 R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
 25 alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;
 R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos
 30 seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; y

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros.

[049] En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), está

opcionalmente sustituido con uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de:

halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², y -S(O)₂N(R²²)(R²³)-, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²² y =C(R²¹)₂;

cada R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros.

[050] En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), está

opcionalmente sustituido con uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, =NH, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, -CH₂-(carbociclo C₃₋₁₀), heterociclo de 3 a 10 miembros, -CH₂-(heterociclo de 3 a 10 miembros), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, -CH₂-(carbociclo C₃₋₁₀), heterociclo de 3 a 10 miembros y -CH₂-(heterociclo de 3 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, =NH, -CN, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃.

[051] Los expertos en la técnica entenderán que los propios sustituyentes pueden sustituirse, si fuera apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto "heteroarilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

[052] Cuando los grupos sustituyentes bivalentes se especifican en el presente documento mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, se pretende que abarquen el isómero que resultaría de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- también se pretende que comprenda -OCH₂-.

[053] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede estar sustituido o no sustituido.

[054] Los compuestos de la presente divulgación también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos que tienen el mismo tipo de actividad, incluidos, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), conformacionales. polimorfos, formas amorfas de los compuestos y mezclas de estos.

[055] Los compuestos descritos en este documento pueden exhibir su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en

naturaleza. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos naturales, denominados ^1H (protio), ^2H (deuterio) y ^3H (tritio). El protio es el isótopo de hidrógeno más abundante en la naturaleza. El enriquecimiento con deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas, como una mayor semivida y/o exposición in vivo, o puede proporcionar un compuesto útil para investigar las rutas in vivo de eliminación y metabolismo de fármacos. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F . De particular interés son los compuestos de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1) enriquecido en tritio o carbono-14, que puede usarse, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; compuestos de la divulgación enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio de metabolismo, dando como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y compuestos de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1) enriquecido en un isótopo emisor de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que puede usarse, por ejemplo, en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET). Los compuestos enriquecidos isotópicamente pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

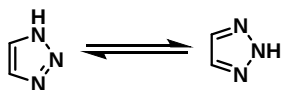
[056] Como se usa en el presente documento, la frase "de la fórmula", "con la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma manera que se usa comúnmente el término "que comprende". Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que están abarcadas todas las formas de estereoisómeros y tautómeros, a menos que se indique lo contrario.

[057] Ciertos compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, cuyos centros asimétricos pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. En algunas modalidades, para optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la divulgación, por ejemplo, para tratar el cáncer, puede ser deseable que los átomos de carbono tengan una configuración particular (por ejemplo, (R,R), (S,S), (S,R) o (R,S)) o estén enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga dicha configuración. Los compuestos de la divulgación pueden proporcionarse como

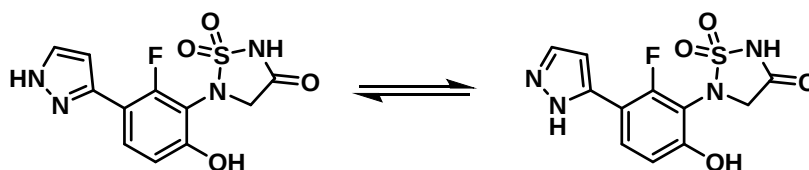
mezclas racémicas. Por consiguiente, la divulgación se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando en el presente documento se representa una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los estereoisómeros posibles son comprendidos por dicha estructura. De manera similar, cuando se muestra o nombra un estereoisómero particular en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la divulgación a menos que se indique lo contrario, siempre que la utilidad de la composición en su conjunto no sea eliminada por la presencia de otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante numerosos métodos que se conocen en la técnica, incluida la preparación usando sintones quirales o reactivos quirales, resolución usando cromatografía quiral usando una fase estacionaria quiral o soporte adecuado, o convirtiéndolos químicamente en diastereómeros, separando los diastereoisómeros mediante métodos convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando luego el estereoisómero original.

[058] Además, cuando corresponda, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), las formas tautoméricas y las formas topoisoméricas de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos en el alcance de la divulgación a menos que se especifique lo contrario.

[059] El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen en equilibrio y que se interconvierten fácilmente. Por ejemplo, un experto en la técnica entendería que el 1,2,3-triazol existe en dos formas tautoméricas:



A menos que se especifique lo contrario, las entidades químicas descritas en el presente documento pretenden abarcar todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos. Por ejemplo, aunque en el presente documento se puede representar un único tautómero del compuesto siguiente para mayor claridad, la divulgación pretende abarcar todos los tautómeros posibles, incluidos:



[060] El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo inaceptable cuando se usa en las composiciones y métodos en cuestión. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un adyuvante, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte, colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante: que puede incorporarse a una composición y administrarse a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables normalmente han cumplido con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

[061] Los términos "sal" y "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sal preparada a partir de una base o un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos para un régimen de dosificación dado). Las sales pueden formarse a partir de bases inorgánicas, bases orgánicas, ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Además, cuando un compuesto contiene tanto un resto básico, como una amina, piridina o imidazol, como un resto ácido, como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" tal como se utiliza en el presente documento. 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.

[062] "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 alcanóicos fenilsustituídos, ácidos hidroxialcanóicos, 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, piro sulfatos, 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.

[063] "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*.

[064] "Profármaco" 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. En algunos aspectos, un profármaco es 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 (véase, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam); Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", (1987) Serie de simposios A.C.S., vol. 14 y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad al presente documento mediante esta referencia. 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 preparan normalmente 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. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo, y similares.

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

5 "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.

10 **[066]** La divulgación también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos divulgados. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende administrar un compuesto

15 divulgado en el presente documento a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Dichos productos normalmente se identifican administrando un compuesto radiomarcado de la divulgación en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobayo, mono o a un ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u

20 otras muestras biológicas.

[067] Los términos "administrar", "que administra", "administración" y derivados de estos se refieren a 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,

25 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

30 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.

5 **[068]** 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

10 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

15 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.

[069] 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

20 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.

[070] 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

25 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

30 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
5 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.

[071] Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica (tal como cáncer) en un sujeto, que incluye, entre otros, lo
10 siguiente: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o afección médica, por ejemplo, prevenir la reaparición de la enfermedad o afección médica o el tratamiento profiláctico de un sujeto que está predispuesto a la enfermedad o afección médica; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, por ejemplo, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en
15 un sujeto; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, por ejemplo, retardar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un sujeto; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un sujeto. Por ejemplo, "tratar el cáncer" incluiría prevenir la aparición del cáncer, mejorar el cáncer, suprimir el cáncer y aliviar los síntomas del cáncer. También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los
20 síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma tal que se observa una mejora en el sujeto, aun cuando el sujeto pueda seguir sufriendo el trastorno subyacente.

[072] Un "efecto terapéutico", tal como se usa ese término en el presente documento, 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,
25 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.

[073] Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica (por ejemplo, actividad, expresión, unión, interacción proteína-proteína) de una proteína objetivo (por
30 ejemplo, PTPN2). Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidor" 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.

[074] El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" se refiere a la capacidad de un agente biológicamente activo para reducir preferentemente la actividad de señalización objetivo en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, mediante interacción directa o indirecta con el objetivo.

[075] Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero, tal como un ser humano. "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como vida silvestre y similares.

[076] 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.

[077] 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.

[078] Los términos "polinucleótido", "secuencia de nucleótidos", "ácido nucleico" y "oligonucleótido" se usan de manera intercambiable. Estas hacen referencia a una forma
 5 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 de análisis de enlace, exones, intrones,
 10 ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia, ARN ribosómico, ARN interferente pequeño (ARNip), ARN de horquilla pequeña (ARNsh), microARN (miARN), ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico, y cebadores. Un polinucleótido puede comprender uno o más nucleótidos modificados, tales
 15 como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos, tales como ácido nucleico peptídico (PNA), morfolino y ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico glicólico (GNA), ácido nucleico treósico (TNA), 2'-fluoro, 2'-OMe y ADN fosforotiolado. 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
 20 nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación con un componente marcador u otro objetivo de conjugación.

[079] Tal como se usa en el presente documento, "expresión" se refiere al proceso mediante el cual un polinucleótido se transcribe a partir de una plantilla de ADN (tal como en un ARNm u otro transcrito de ARN) y/o el proceso mediante el cual un ARNm transcrito se traduce
 25 posteriormente en péptidos, polipéptidos o proteínas. Las transcripciones y los polipéptidos codificados pueden denominarse colectivamente "producto genético". Si el polinucleótido deriva de ADN genómico, la expresión puede incluir el corte y empalme del ARNm en una célula eucariota.

30 **[080]** "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, tal como, en al menos 1,25 veces, o de manera alternativa, al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos 10 veces por encima de la detectada en una muestra de referencia. Tal como se usa en la presente, la infraexpresión es una reducción en la expresión, tal como, en al menos 1,25 veces, o de manera alternativa, al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos 10 veces por debajo de 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.

[081] 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.
- [082]** 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.
- [083]** La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibitoras 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 involucrar una serie de moléculas posteriores que incluyen, entre otras, PI3-cinasa y AKT.

5 **[084]** 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.

[085] 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
10 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.

[086] El término "autólogo" se refiere a cualquier material derivado del mismo individuo al que posteriormente se le reintroducirá el material. El término "alogénico" se refiere a cualquier
15 material derivado de un animal de especie diferente del individuo al que se le 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.

20 **[087]** 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
25 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,
30 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.

[088] 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.

[089] Los términos "inmunidad" y "respuesta inmunitaria" se utilizan de manera intercambiable. Tal como se aplica a un sujeto, se refieren 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, los términos se refieren 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.

[090] 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 T_c), células auxiliares (por ejemplo, $Th1$, $Th2$, $Th3$, $Th9$, $Th7$, TFH), células reguladoras (por ejemplo, células Treg y T_{rl}), linfocitos T citolíticos (linfocitos NKT), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), células asesinas activadas por linfocitos (LAK), linfocitos $T_{\alpha\beta}$, linfocitos $T_{\gamma\delta}$ y clases únicas similares del linaje de linfocitos T.

[091] 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.

[092] 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).

[093] 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.

[094] 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.

[095] 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 uveícticos; 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.

[096] 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.

[097] Un "antígeno" es un resto o molécula que contiene un epítipo y, como tal, también se une específicamente a un anticuerpo. 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, desimmunizado, 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, por ejemplo, "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).

[098] 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 epítipo.

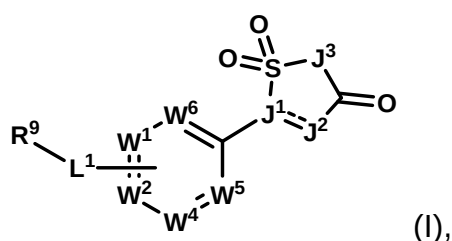
[099] La práctica de algunas modalidades descritas en la presente emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de inmunología, bioquímica, química, biología molecular, microbiología, biología celular, genómica y ADN recombinante, que están dentro de los conocimientos de la técnica. 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)).

Compuestos

[100] Compuestos divulgados en el presente documento, incluidos los compuestos de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) y (IV-1) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de PTPN2 y tienen una amplia gama de aplicaciones en terapéutica, diagnóstico y otras investigaciones biomédicas.

[101] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W^1 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

W^2 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

W^4 se selecciona de N y $C(R^4)$;

W^5 se selecciona de N y $C(R^5)$;

W^6 se selecciona de N y $C(R^6)$;

J^1 se selecciona de N, C y $C(R^8)$;

J^2 se selecciona de N, $N(R^7)$, $C(R^8)$, $C(R^8)_2$ y $C(O)$;

J^3 se selecciona de $N(R^7)$ y $C(R^8)_2$;

L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} ,

heteroalquileo de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno

de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-

(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6

miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, $-N(R^{12})$ -, $-C(NR^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})$ -, -

$C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{12})$ -, -

$N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)O$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2$ -,

$-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-C(O)C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-OS(O)$ -, -

S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, -S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R⁹ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R⁷ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y $-N(R^{12})$ -;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ -, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o

átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³); R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

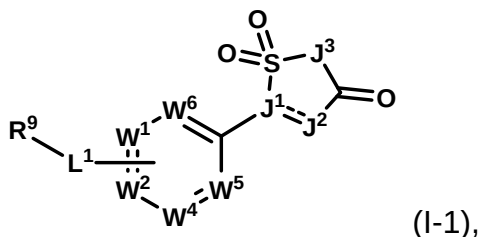
R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

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

en donde al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ se sustituye con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵.

[102] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I-1):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W^1 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

W^2 se selecciona de C, $C(R^8)$ y N;

5 W^4 se selecciona de N y $C(R^4)$;

W^5 se selecciona de N y $C(R^5)$;

W^6 se selecciona de N y $C(R^6)$;

J^1 se selecciona de N, C y $C(R^8)$;

J^2 se selecciona de N, $N(R^7)$, $C(R^8)$, $C(R^8)_2$ y $C(O)$;

10 J^3 se selecciona de $N(R^7)$ y $C(R^8)_2$;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenos C_{1-6} , alquenilenos C_{2-6} , alquinilenos C_{2-6} , heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenos de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenos de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, $-N(R^{12})$ -, $-C(NR^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})$ -, $-C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)O$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-C(O)C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-OS(O)$ -, $-S(O)O$ -, $-OS(O)_2$ -, $-S(O)_2O$ -, $-S(O)(NR^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)N(R^{12})$ -, $-P(O)(OR^{12})$ - y $-P(O)(R^{12})$ -, en donde alquilenos C_{1-6} , alquenilenos C_{2-6} , alquinilenos C_{2-6} , heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenos de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenos de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^9 se selecciona de carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales

está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O$ -(alquilo $C_{1-6})-OR^{15}$, en donde cada alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

- 5 R^4 , R^5 , R^6 y R^8 se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- 15 R^7 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, $-alquilo\ C_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}), $-(heteroalquilo\ de\ 2\ a\ 6\ miembros)$ -(carbociclo C_{3-12}), $-alquilo\ C_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-(heteroalquilo\ de\ 2\ a\ 6\ miembros)$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-alquilo\ C_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}), $-(heteroalquilo\ de\ 2\ a\ 6\ miembros)$ -(carbociclo C_{3-12}), $-alquilo\ C_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros) y $-(heteroalquilo\ de\ 2\ a\ 6\ miembros)$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- 25 R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-alquilo\ C_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}) y $-alquilo\ C_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-alquilo\ C_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}) y $-alquilo\ C_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} ;

- 30 R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y

haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

5 X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de $-O-$ y $-N(R^{12})-$;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3

15 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o

25 átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-alquilo C_{0-6}-(carbociclo C_{3-12})$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})$, $-alquilo C_{0-6}-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, $-(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)$, carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos

30

con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);

R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y
 ----- indica un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

en donde al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ se sustituye con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵.

[103] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), W⁴ es C(R⁴), W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W⁴ es C(R⁴). En algunas modalidades, W⁴ es N. En algunas modalidades, W⁵ es C(R⁵). En algunas modalidades, W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W⁴ es N, W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W¹ es C y W² es C(R⁸). En algunas modalidades, W¹ es C(R⁸) y W² es C. En algunas modalidades, W¹ es C, W² es C(R⁸), W⁴ es C(R⁴), W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W¹ es C(R⁸), W² es C, W⁴ es C(R⁴), W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W¹ es C, W² es CH, W⁴ es CH, W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es C(R⁶). En algunas modalidades, W¹ es CH, W² es C, W⁴ es CH, W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es CF. En algunas modalidades, W¹ es CH, W² es C, W⁴ es CH, W⁵ es C(R⁵) y W⁶ es CF. En algunas modalidades, W¹ es C, W² es CH, W⁴ es CH, W⁵ es C(OH) y W⁶ es CF.

W^6 es CF. En algunas modalidades, W^1 es CH, W^2 es C, W^4 es CH, W^5 es C(OH) y W^6 es CF.

[104] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), J^1 se selecciona de N y C; J^2 se selecciona de $C(R^8)$ y $C(R^8)_2$; y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 se selecciona de N y C y J^2 se selecciona de $C(R^8)$ y $C(R^8)_2$. En algunas modalidades, J^1 es N.

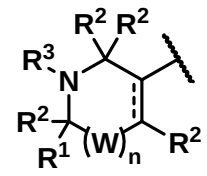
- 5 En algunas modalidades, J^2 es $C(R^8)_2$. En algunas modalidades, J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 es N y J^2 es $C(R^8)_2$. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es $C(R^8)_2$; y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 es C. En algunas modalidades, J^2 es $C(R^8)$. En algunas modalidades, J^1 es C y J^2 es $C(R^8)$. En algunas modalidades, J^1 es C; J^2 es $C(R^8)$; y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 se selecciona de N y C; J^2 se selecciona de CH y CH_2 ; y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 se selecciona de N y C; J^2 se selecciona de CH y CH_2 ; y J^3 es NH. En algunas modalidades, J^1 se selecciona de N y C y J^2 se selecciona de CH y CH_2 . En algunas modalidades, J^2 es CH_2 . En algunas modalidades, J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^3 es NH. En algunas modalidades, J^1 es N y J^2 es CH_2 . En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y J^3 es NH. En algunas modalidades, J^2 es CH. En algunas modalidades, J^1 es C y J^2 es CH. En algunas modalidades, J^1 es C; J^2 es CH y J^3 es $N(R^7)$. En algunas modalidades, J^1 es C; J^2 es CH; y J^3 es NH.

[105] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R^9 se selecciona de carbociclo C_{3-8} y heterociclo de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$, $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$. En algunas modalidades, R^9 es heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclo de 4 a 7 miembros está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$, $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$.

- 25 En algunas modalidades, R^9 es heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el heterociclo de 4 a 7 miembros está (i) sustituido con uno, dos o tres R^{20} , (ii) sustituido con $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$, $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ o $-C(O)O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y (iii) contiene un enlace doble carbono-carbono. En algunas modalidades, R^9 se selecciona de carbociclo C_{3-8} y heterociclo de 3 a 8 miembros, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-OR^{15}$, $-O-$

(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, en donde el carbociclo C₃₋₈ y heterociclo de 3 a 8 miembros está saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, el carbociclo C₃₋₈ y heterociclo de 3 a 8 miembros están saturados. En algunas modalidades, el carbociclo C₃₋₈ y heterociclo de 3 a 8 miembros están parcialmente insaturados. En algunas modalidades, el carbociclo C₃₋₈ y heterociclo de 3 a 8 miembros contienen un enlace doble carbono-carbono. En algunas modalidades, R⁹ se selecciona de pirrolidina, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol, piperidina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ se selecciona de pirrolidina-3-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo, piperidin-3-ilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ es pirrolidina-3-ilo, en donde la pirrolidina-3-ilo está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ es 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo, en donde el 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilo está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ es piperidin-3-ilo, en donde el piperidin-3-ilo está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ es 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, en donde el 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰ y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ está sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁹ es heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno del anillo sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas

modalidades, R^9 comprende un átomo de carbono del anillo sustituido con $-OR^{15}$ o $O-(\text{alquilo } C_{1-6})-OR^{15}$.



[106] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R^9 es en donde:

5 W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

R^1 se selecciona de halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -

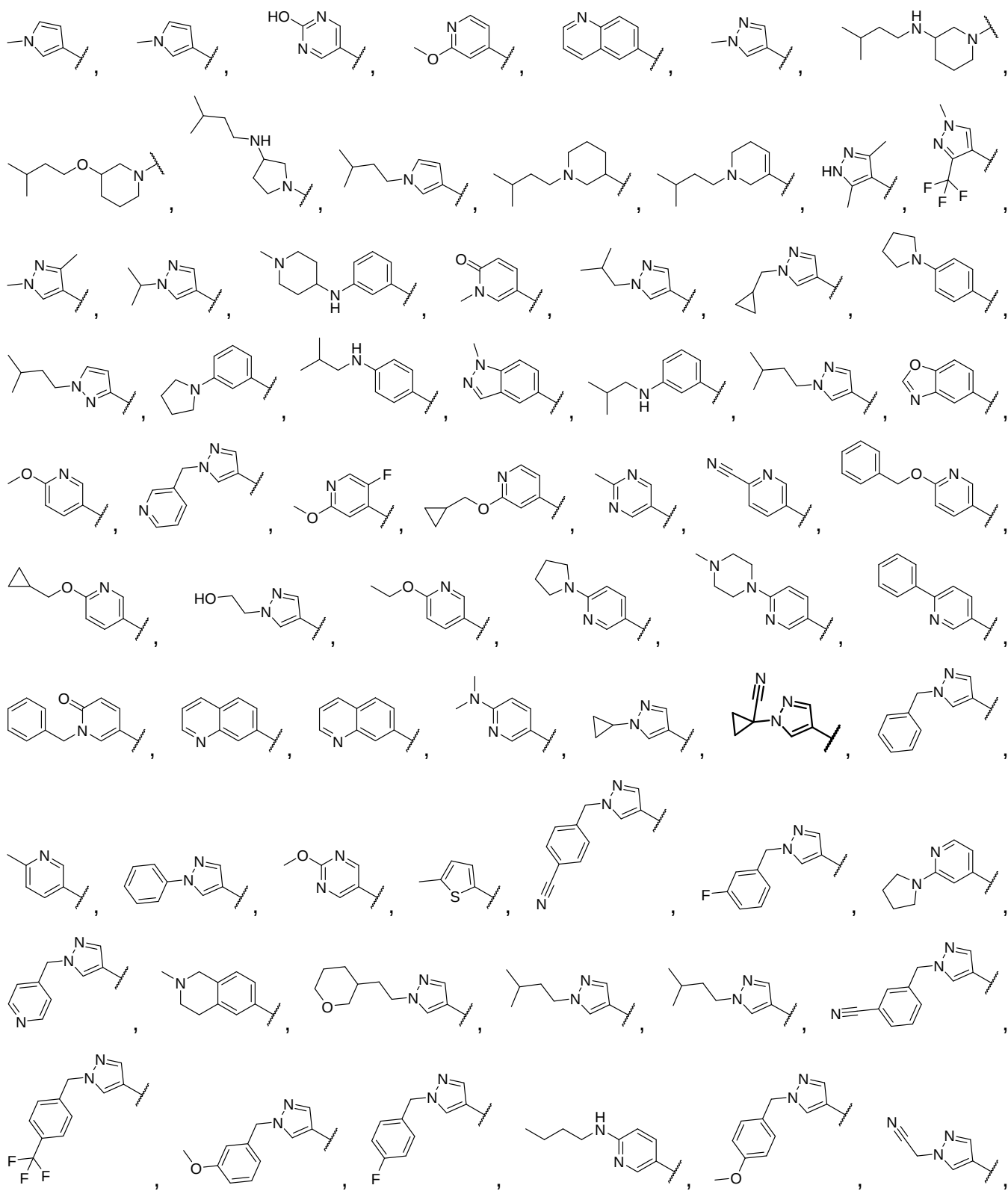
(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$,

5 opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$ y (2) dos R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

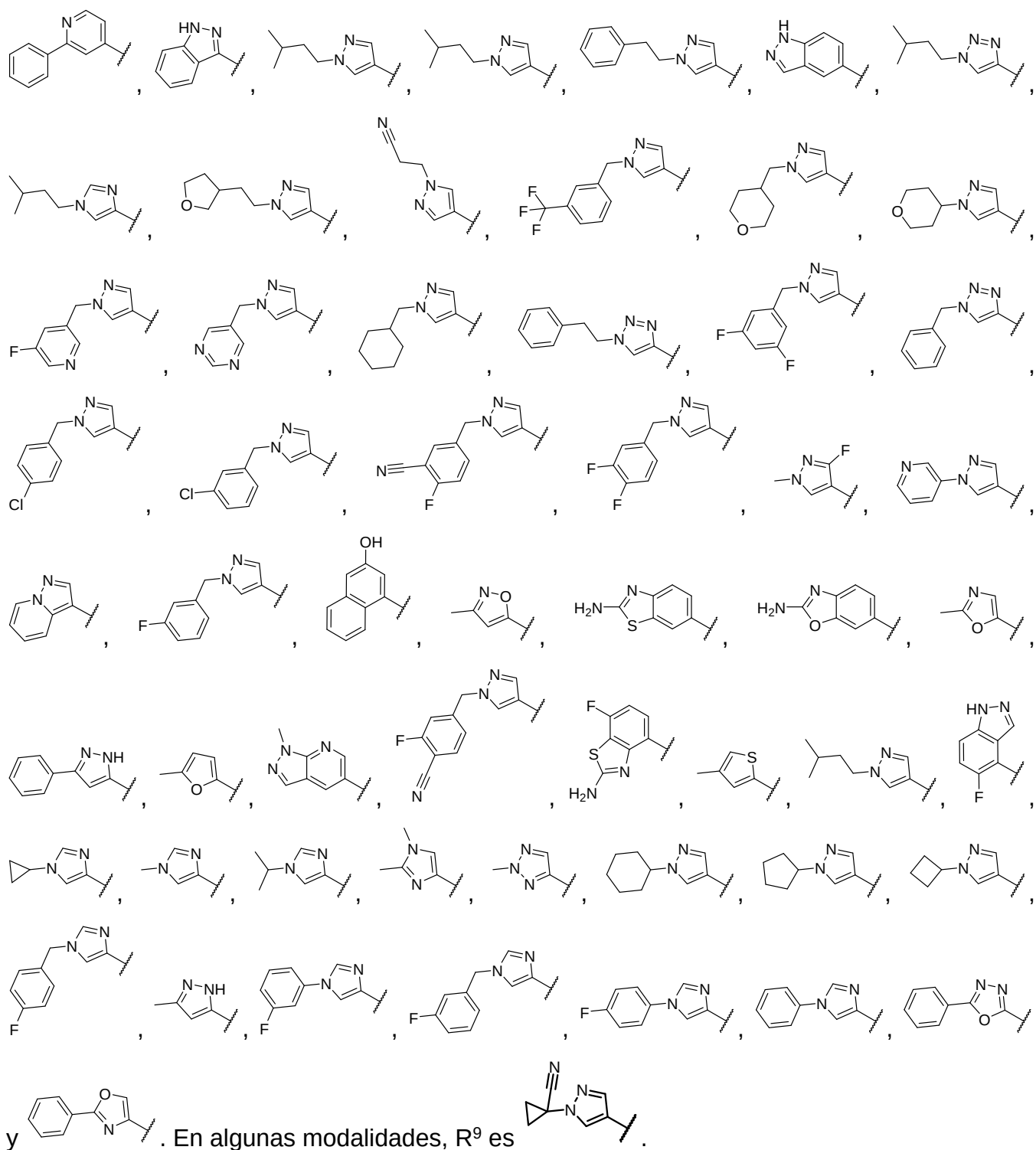
15 R^3 se selecciona de hidrógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , - (alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, -
20 $S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; y

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} .

30 **[107]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R^9 se selecciona de

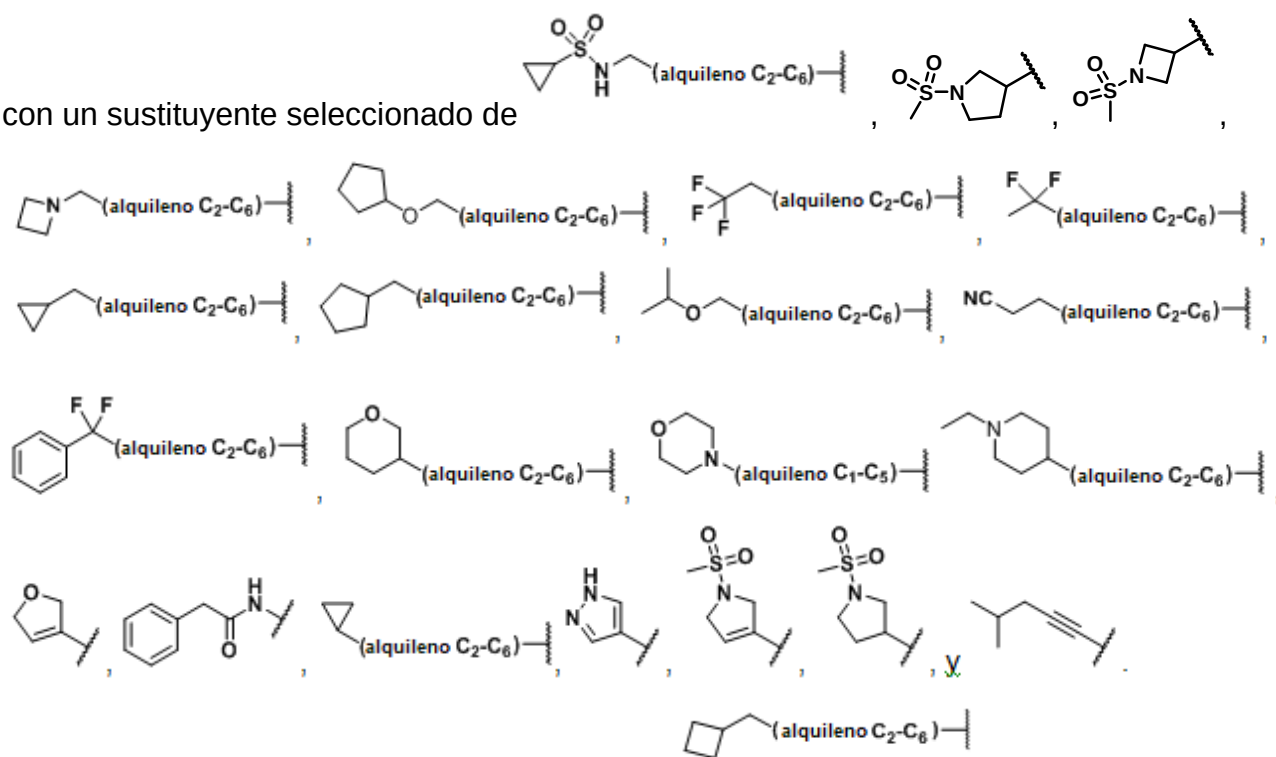


5



10 [108] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R⁹ se selecciona de

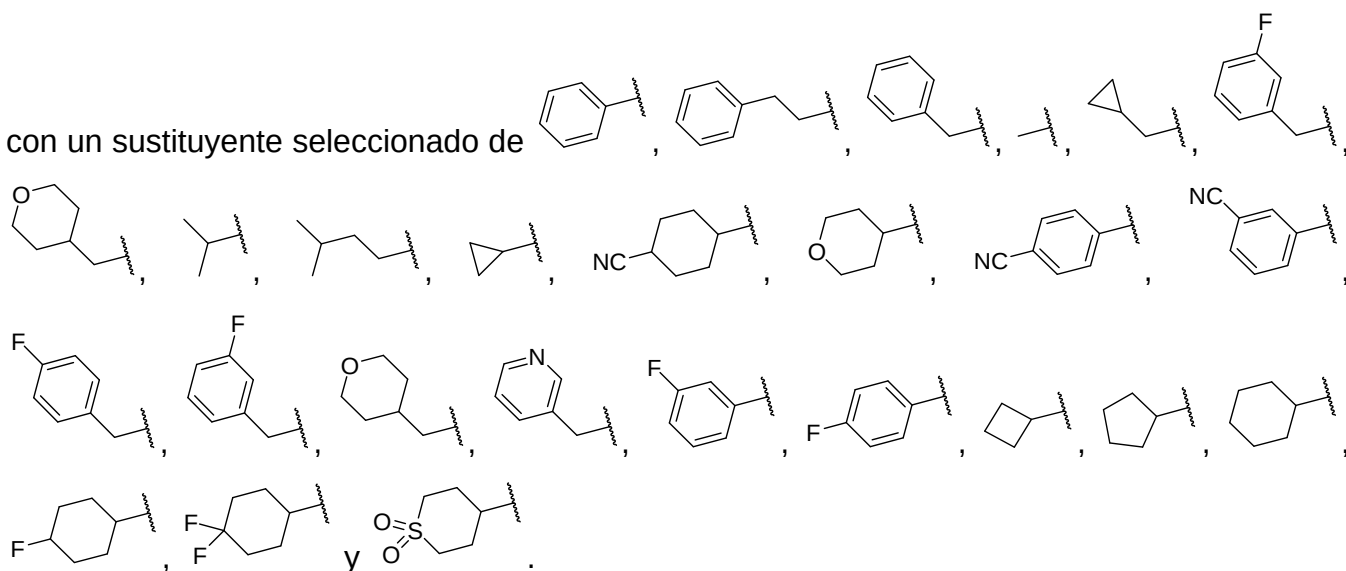
con un sustituyente seleccionado de



En algunas modalidades, R⁹ está sustituido con

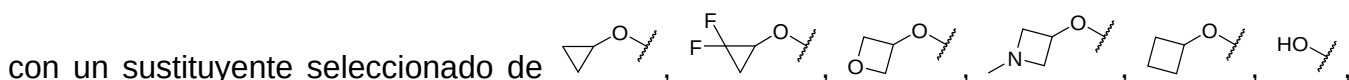
- 5 **[111]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R⁹ está sustituido

con un sustituyente seleccionado de

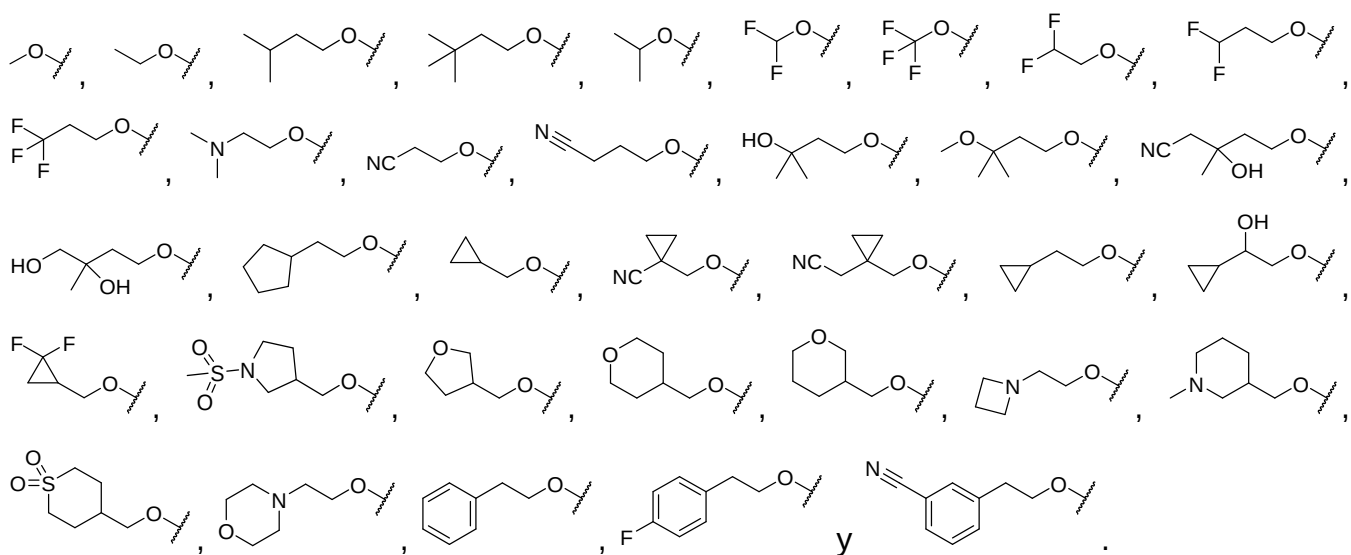


- 10 **[112]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R⁹ está sustituido

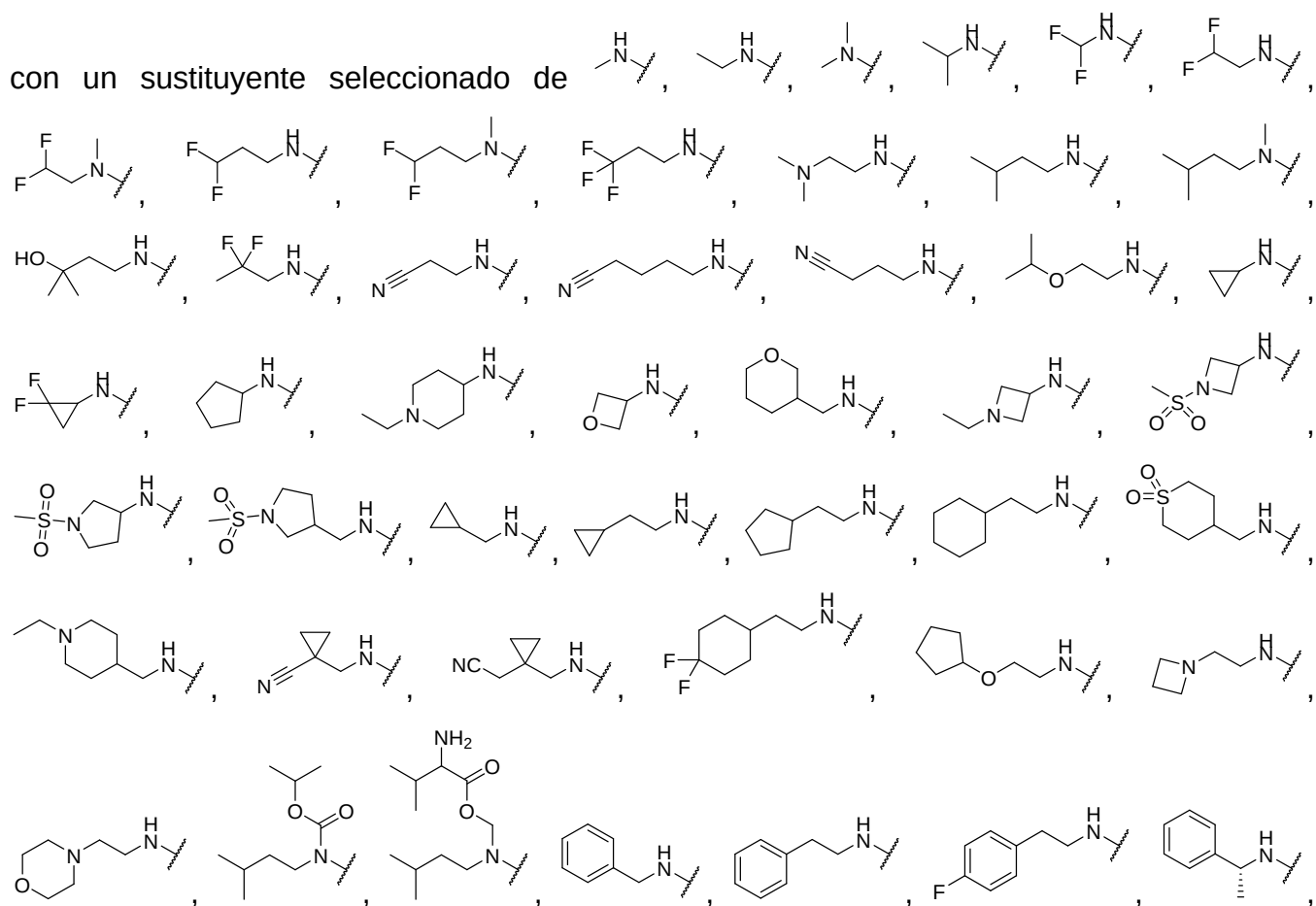
con un sustituyente seleccionado de



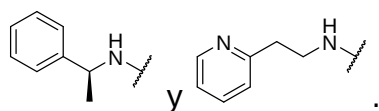
5



[113] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R⁹ está sustituido

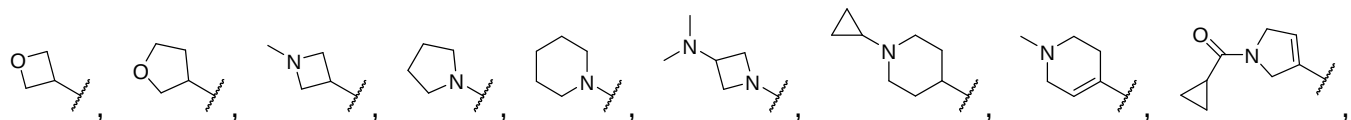


10

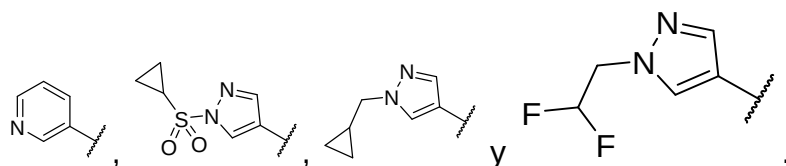
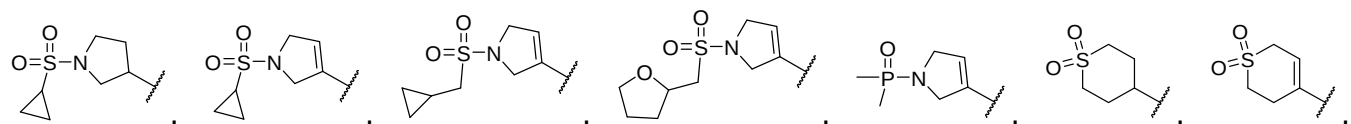


[114] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R^9 está sustituido

con un sustituyente seleccionado de , , , , , , , , , , , , , , .

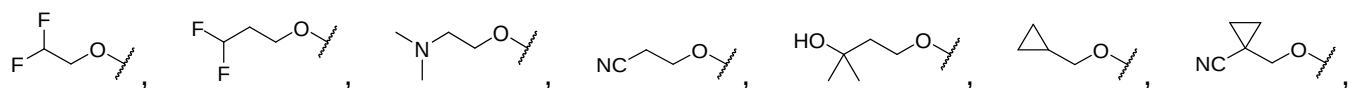


5

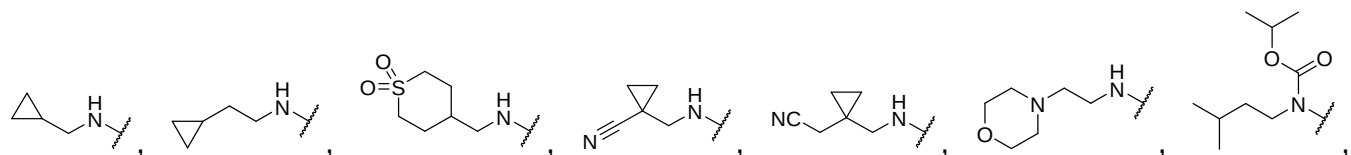
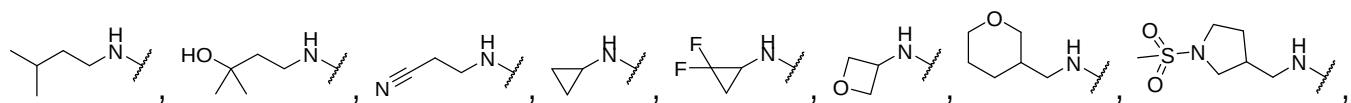
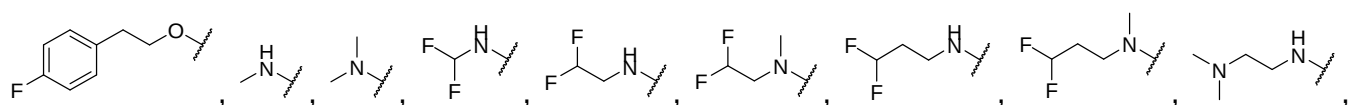
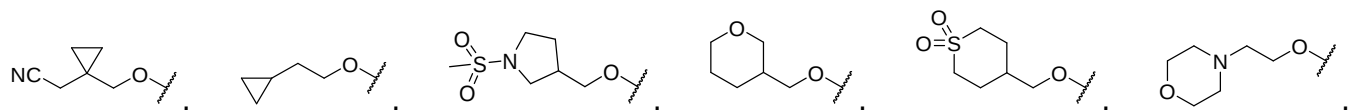


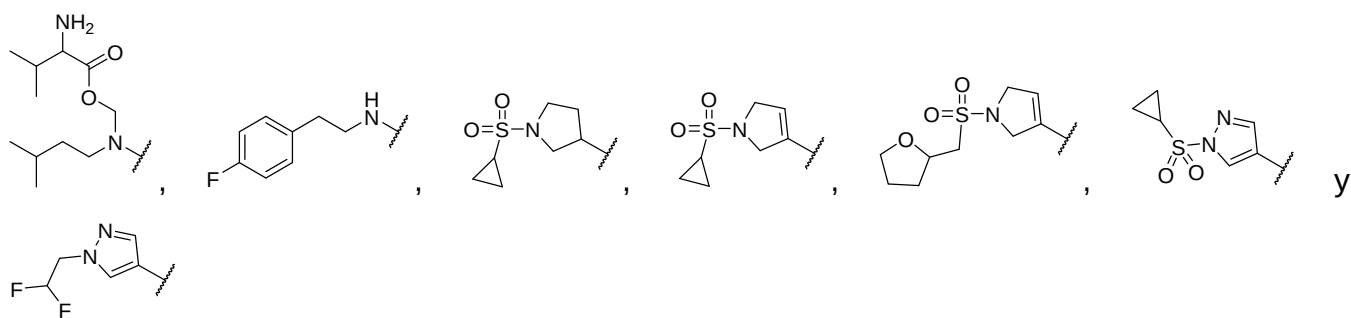
[115] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R^9 está sustituido

con un sustituyente seleccionado de , , , , , , , , , , , , , , .

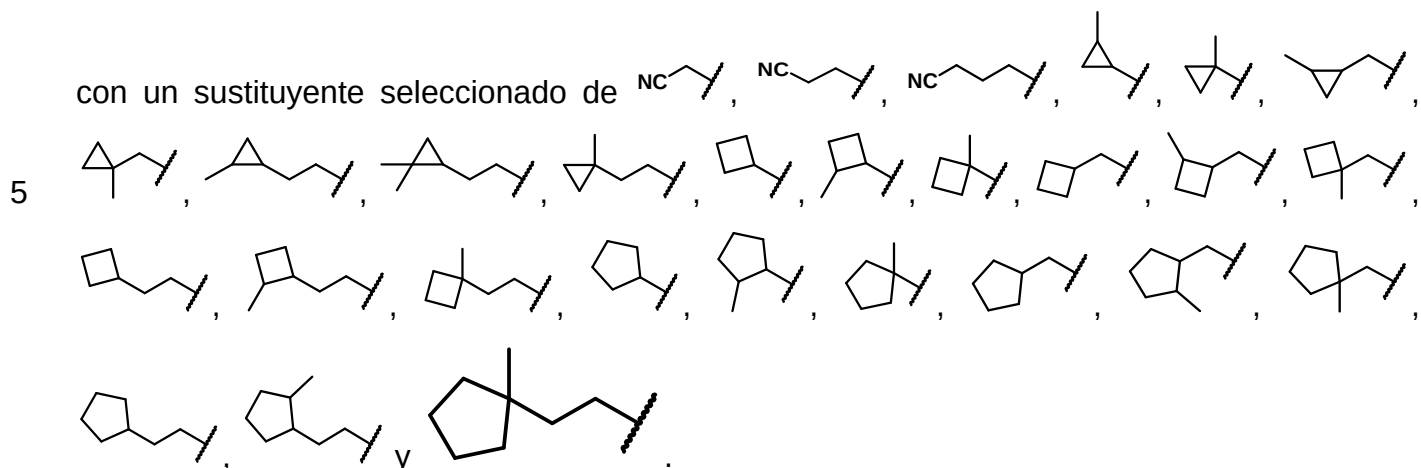


10





[116] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), R⁹ está sustituido



[117] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), ya sea que (i) R⁹ está sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; (ii) W¹, W², W⁴, W⁵ o W⁶ está sustituido con -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -OC(O)N(R¹²)(R¹³); o (iii) J² o J³ está sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ o -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -

30

- OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -
- 5 OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -
- 10 OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o
- 15 J³ está sustituido con -OC(O)N(CH₃)₂, -OC(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -OC(O)NHCH₂CH₃, -OC(O)(pirrolidina-1-ilo), -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -OC(O)CH(CH₃)₂, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -OCH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃, -OCH₂OP(O)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂)₂, -OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₃,
- 20 C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, C(O)O(CH₂)₃CH₃, ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)(oxo)metil, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -C(O)OCH₂OC(O)(4-(fosfonooxi)fenil)metilo, -CH₂OP(O)(OH)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂), -C(O)OCH(CH₃)OP(O)(OH)₂ o -CH₂OP(O)(OH)₂. En algunas modalidades, al menos uno de
- 25 R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OC(O)N(CH₃)₂, -OC(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -OC(O)NHCH₂CH₃, -OC(O)(pirrolidina-1-ilo), -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -OC(O)CH(CH₃)₂, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -OCH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃, -OCH₂OP(O)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂)₂, -OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH(CH₃)OP(O)(OH)₂, -
- 30 CH₂OP(O)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂)₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -

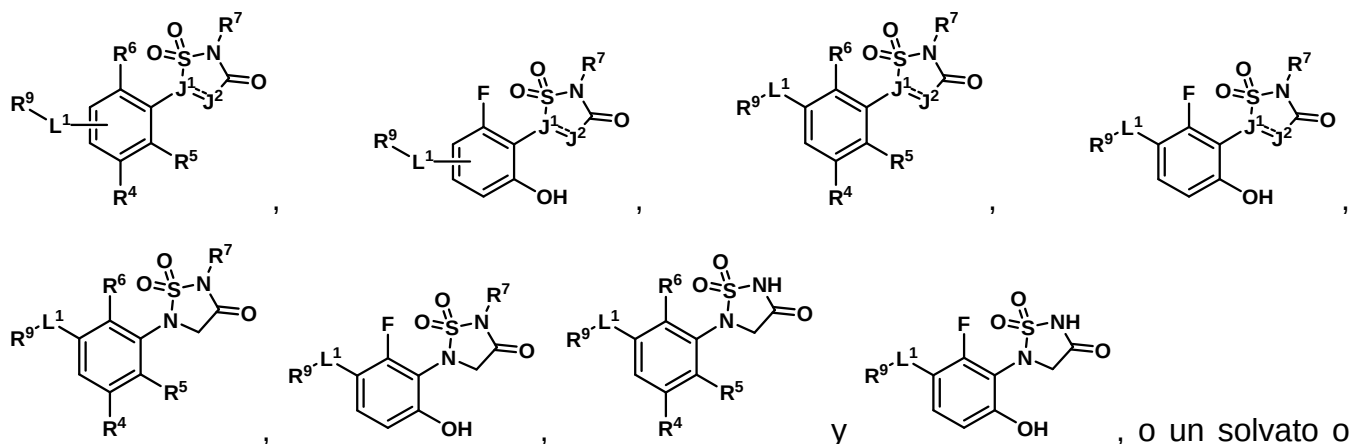
CH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂) o -CH₂OC(O)CH(CH₃)₂.

[118] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I) o (I-1), al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), en donde R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆- (carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂, -C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂ y R²⁰. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J², o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂, -C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂ y R²⁰. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ sustituido con -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ sustituido con -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ sustituido con -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ sustituido con -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂.

- CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂ o -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)N(CH₃)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ sustituido con -N(R²²)C(O)CH(R²⁰)N(R²²)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂ o -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)N(CH₃)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R⁹, W¹, W², W⁴, W⁵, W⁶, J² o J³ está sustituido con -OC(O)N(CH₃)₂, -OC(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -OC(O)NHCH₂CH₃, -OC(O)(pirrolidina-1-ilo), -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -OC(O)CH(CH₃)₂, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), -OCH₂OC(O)CH₂CH₂CH₃, -OCH₂OP(O)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂)₂, -OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₃, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)O(CH₂)₃CH₃, ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)(oxo)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂.

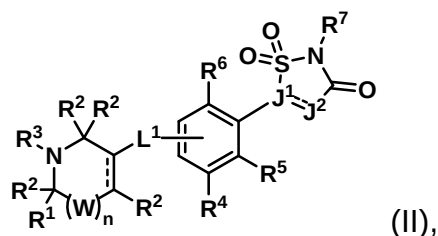
$C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH(CH_3)_2)NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)N(CH_3)_2$,
 $C(O)OCH(CH(CH_3)_2)OC(O)CH(CH(CH_3)_2)NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)N(CH_3)_2$,
 $C(O)OCH_2OC(O)(4\text{-(fosfonooxi)fenil)metilo}$,
 $-CH_2OP(O)(OH)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)$,
 $C(O)OCH(CH_3)OP(O)(OH)_2$ o $-CH_2OP(O)(OH)_2$.

- 5 **[119]** En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1) es un compuesto seleccionado de:



- una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las modalidades descritas en el presente
 10 documento que hacen referencia a un compuesto de Fórmula (I) o (I-1) también pretenden
 aplicarse a un compuesto de cualquier fórmula representada en este párrafo. Si cualquier
 provisión de una modalidad que hace referencia a la Fórmula (I) o (I-1) enumera a un
 sustituyente o una variable (por ejemplo, W^1) no representados en el compuesto, entonces el
 resto de dicha modalidad se considerará separable y no afectado por el sustituyente o la
 15 variable faltantes.

[120] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

- 20 W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

J¹ es N y J² es CH₂; o J¹ es C y J² es CH;

R¹ se selecciona de halógeno, -alquilo C₀₋₆-CN, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃), -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₄₋₅), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³) o (1) R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, (2) R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, (3) R¹ y un R² vecinal, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (4) R¹ y R³, junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃) está sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y en donde -alquilo C₀₋₆-CN, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₄₋₅), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o más de (1) dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) dos R² unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂

o heterociclo de 3 a 12 miembros, y (3) dos R^2 vecinales, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquileno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6

miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -C(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)N(R¹²)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)O-, -C(O)N(R¹²)C(O)-, -C(O)N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -C(O)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, -S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alquileo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroalquileo de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o R¹² y R¹³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R¹⁴ son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷);

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y -N(R¹²)-;

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y

- fenilo, en donde alquilo C₁₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NO₂, -CN, carbociclo C₃₋₁₂, heterociclo de 3 a 12 miembros, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S-S-R¹²,
5 -S-C(O)R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, =O, =S y =NR¹²; o R¹⁶ y R¹⁷ se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;
- 10 R²⁰ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³), -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a
15 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos
20 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
- 25 R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

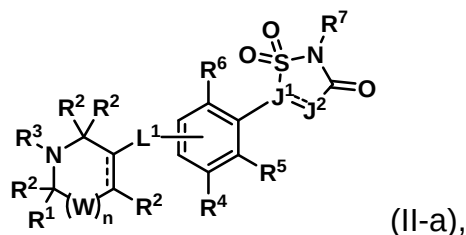
5 haloalquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

10 cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

[121] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II-a)



15 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es C(R²)₂;

n es 0, 1 o 2;

J¹ es N y J² es CH₂; o J¹ es C y J² es CH;

R¹ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de

20 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -

alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -

N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -

25 C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -

S(O)₂N(R¹²)(R¹³), y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono

se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, (3) R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (4) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), - OR^{12} , - SR^{12} , - $N(R^{12})(R^{13})$, - $C(O)OR^{12}$, - $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)OR^{12}$, - $N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, - $C(O)R^{12}$, - $S(O)R^{12}$, - $OC(O)R^{12}$, - $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)R^{12}$, - $S(O)_2R^{12}$, - $S(O)(NR^{12})R^{12}$, - $S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y - $S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, opcionalmente en donde uno o más de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y (3) dos R^2 vecinales, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, - (alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², - S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;
- R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, - O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), - N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², - C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², - S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;
- L¹ está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, - C(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)N(R¹²)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹²)-, - N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)O-, -C(O)N(R¹²)C(O)-, -C(O)N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -C(O)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, - S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, - S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -

(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de $-O-$ y $-N(R^{12})-$;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

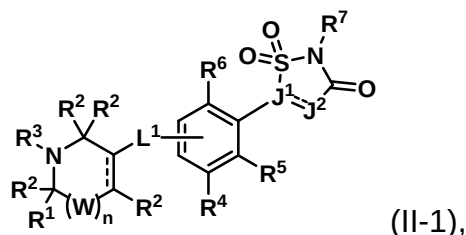
R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -
 5 (heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³)-, -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o
 10 átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12
 15 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -
 20 N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
 R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente
 25 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;
 R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros);
 R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R²² y
 30 R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias;

en donde:

- (1) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace doble, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, isopentilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxi(oxo)metilo, (difluorometoxi)metilo, 2,2-difluoroetan-1-ilo, 2-metoxietan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, 3,3-difluoropropan-1-ilo, but-3-en-1-ilo, 3,3-dimetilbutan-1-ilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletan-1-ilo o 2,2-difluorociclopropan-1-ilo;
- (2) si n es 0, tres grupos R^2 son hidrógeno y el R^2 restante unido al mismo carbono como R^1 es metilo, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es metilo;
- (3) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHCN}$, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es metilo;
- (4) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{CHF}_2$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es ciclopropilmetilo;
- (5) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace simple, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es metilo o hidroximetilo;
- (6) si n es 1, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{OH}$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es metilo, propilo o isobutilo; y
- (7) si n es 1, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-\text{CHF}_2$ y R^6 es $-\text{F}$, entonces R^1 no es isobutilo.

[122] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II-1):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

5 J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;

R^1 se selecciona de halógeno, -alquilo C_{0-6} -CN, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_3), -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{4-5}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -
 10 N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³) o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, (2) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a
 15 12 miembros, (3) R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (4) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_3) está sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y en donde -alquilo C_{0-6} -CN, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{4-5}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -
 25

(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$,
5 opcionalmente en donde uno o más de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y (3) dos R^2 vecinales, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en
10 donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
15 R^{20} ;
 R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de
20 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(=O)(=NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente
25 sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
 R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, -
30

$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, - $N(R^{12})$ -, - $C(NR^{12})$ -, - $N(R^{12})C(NR^{12})$ -, - $C(NR^{12})N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})$ -, - $C(O)O$ -, - $OC(O)O$ -, - $OC(O)N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})C(O)O$ -, - $C(O)N(R^{12})C(O)$ -, - $C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})S(O)_2$ -, - $C(O)$ -, - $S(O)$ -, - $OC(O)$ -, - $C(O)N(R^{12})$ -, - $C(O)C(O)N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})C(O)$ -, - $S(O)_2$ -, - $OS(O)$ -, - $S(O)O$ -, - $OS(O)_2$ -, - $S(O)_2O$ -, - $S(O)(NR^{12})$ -, - $S(O)_2N(R^{12})$ -, - $S(O)(NR^{12})N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})S(O)$ -, - $S(O)N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})$ -, - $N(R^{12})S(O)N(R^{12})$ -, - $P(O)(OR^{12})$ - y - $P(O)(R^{12})$ -, en donde alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de - $N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, - $C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran

unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

- 5 R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷);

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y -N(R¹²)-;

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y fenilo, en donde alquilo C₁₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

- 10 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NO₂, -CN, carbociclo C₃₋₁₂, heterociclo de 3 a 12 miembros, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S-S-R¹², -S-C(O)R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, =O, =S y =NR¹²; o R¹⁶ y R¹⁷
- 15 se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R²⁰ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6

- 20 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³), -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o
- 25 átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋

- 30 6-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-

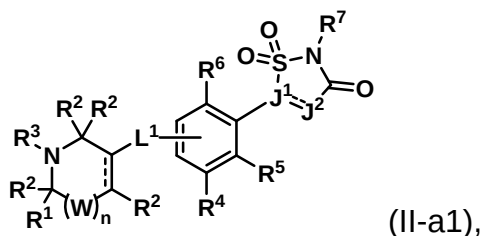
(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²²,
 5 =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);

R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros),
 10 o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);
 15 R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

20 **[123]** En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II-a1)



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es C(R²)₂;

n es 0, 1 o 2;

J¹ es N y J² es CH₂; o J¹ es C y J² es CH;

R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³), y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, (3) R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (4) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o más de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12}

o heterociclo de 3 a 12 miembros, y (3) dos R^2 vecinales, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -

- $C(NR^{12})N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-C(O)C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)(NR^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)N(R^{12})-$, $-P(O)(OR^{12})-$ y $-P(O)(R^{12})-$, en donde alquileo C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , heteroalquileo de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} - (carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} - (heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} ;
- R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;
- X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de $-O-$ y $-N(R^{12})-$;
- R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y

- fenilo, en donde alquilo C₁₋₆ y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NO₂, -CN, carbociclo C₃₋₁₂, heterociclo de 3 a 12 miembros, -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S-S-R¹²,
5 -S-C(O)R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³), -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, =O, =S y =NR¹²; o R¹⁶ y R¹⁷ se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;
- 10 R²⁰ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³), -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a
15 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos
20 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
- 25 R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

5 alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;

R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

10 cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias;

en donde:

(1) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace doble, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -OH y R^6 es -F, entonces R^1 no es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, isopentilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxi(oxo)metilo, (difluorometoxi)metilo, 2,2-difluoroetan-1-ilo, 2-metoxietan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, 3,3-difluoropropan-1-ilo, but-3-en-1-ilo, 3,3-dimetilbutan-1-ilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletan-1-ilo o 2,2-difluorociclopropan-1-ilo;

15 (2) si n es 0, tres grupos R^2 son hidrógeno y el R^2 restante unido al mismo carbono como R^1 es metilo, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -OH y R^6 es -F, entonces R^1 no es metilo;

25 (3) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es $-C(=NH)NH_2$ o $-C(=NH)NHCN$, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -OH y R^6 es -F, entonces R^1 no es metilo;

(4) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es $-CHF_2$ y R^6 es -F, entonces R^1 no es ciclopropilmetilo;

30 (5) si n es 0, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace simple, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -

OH y R^6 es -F, entonces R^1 no es metilo o hidroximetilo;

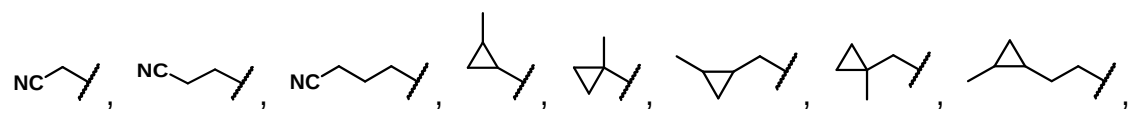
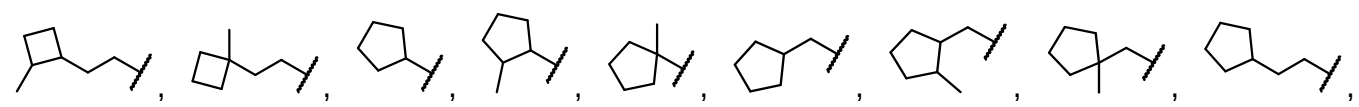
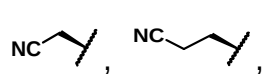
(6) si n es 1, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -OH y R^6 es -F, entonces R^1 no es metilo, propilo o isobutilo; y

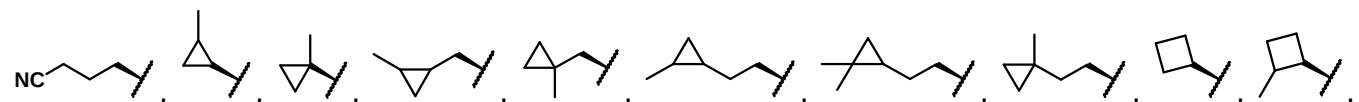
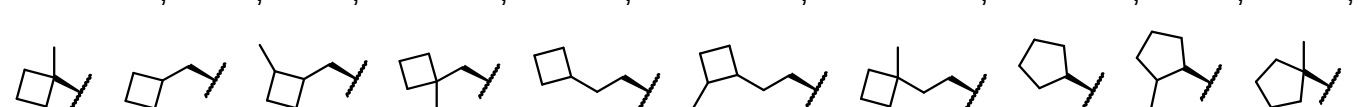
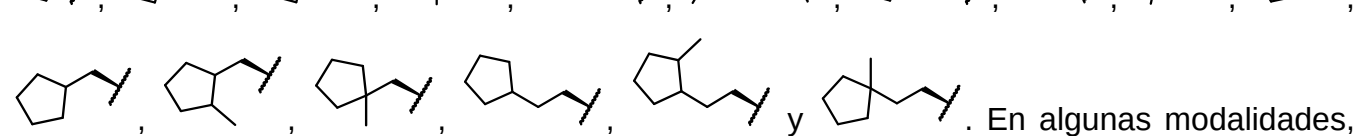
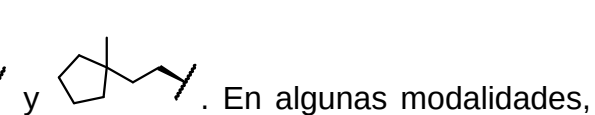
- 5 (7) si n es 1, cada R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, el ----- a la izquierda es un enlace doble, el ----- entre J^1 y J^2 es un enlace simple, J^1 es N, J^2 es CH_2 , R^4 es hidrógeno, R^5 es -CHF_2 y R^6 es -F, entonces R^1 no es isobutilo.

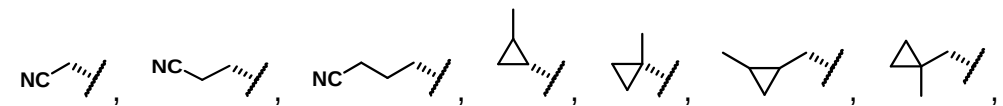
[124] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a) o (II-a1), R^1 se selecciona de halógeno, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-CN}$, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_3\text{)}$, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(heterociclo de 3 a 12 miembros)}$, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR^{12} , $\text{-N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, -OC(O)R^{12} , $\text{-C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ y $\text{-N(R}^{12}\text{)C(O)R}^{12}$, en donde -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-CN}$, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_3\text{)}$, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(heterociclo de 3 a 12 miembros)}$ y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-CN}$, -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_3\text{)}$ y -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$, en donde -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_3\text{)}$ está sustituido con uno, dos o tres R^{20} y en donde -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-CN}$ y -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 es -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-CN}$, tal como $\text{-CH}_2\text{CN}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. En algunas modalidades, R^1 es -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} , tal como R^1 es ciclobutilo, metilciclobutan-1-ilo, 2-metilciclobutan-1-ilo, 2,2-dimetilciclobutan-1-ilo, ciclobutilmetilo, (1-metilciclobutil)metilo, (2-metilciclobutil)metilo, (2,2-dimetilciclobutil)metilo, ciclobutiletilo, 2-(1-metilciclobutil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclobutil)etan-1-ilo, 2-(2,2-dimetilciclobutil)etan-1-ilo, ciclopentilo, metilciclopentan-1-ilo, 2-metilciclopentan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopentan-1-ilo, ciclopentilmetilo, (1-metilciclopentil)metilo, (2-metilciclopentil)metilo, (2,2-dimetilciclopentil)metilo, ciclopentiletilo, 2-(1-metilciclopentil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopentil)etan-1-ilo o 2-(2,2-dimetilciclopentil)etan-1-ilo. En algunas modalidades, R^1 es -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_{4-5}\text{)}$, tal como ciclobutiletilo. En algunas modalidades, R^1 es -alquilo $\text{C}_{0-6}\text{-(carbociclo } C_3\text{)}$ sustituido con uno, dos o tres R^{20} , tal como R^1 es metilciclopropan-1-ilo, 2-

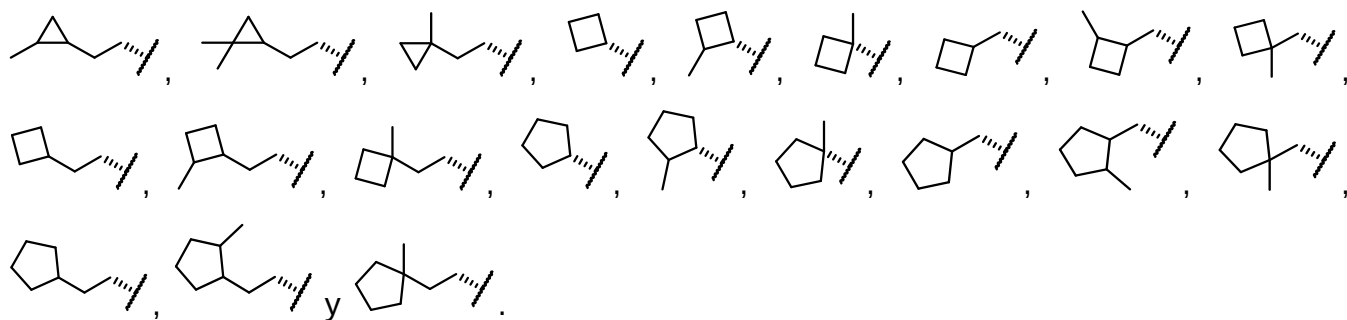
metilciclopropan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopropan-1-ilo, (1-metilciclopropil)metilo, (2-metilciclopropil)metilo, (2,2-dimetilciclopropil)metilo, 2-(1-metilciclopropil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopropil)etan-1-ilo o 2-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, tal como $=NH$, $=NCN$, $=CH_2$, $=CHF$, o $=CF_2$. En algunas modalidades, R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} .

[125] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a) o (II-a1), R^1 se

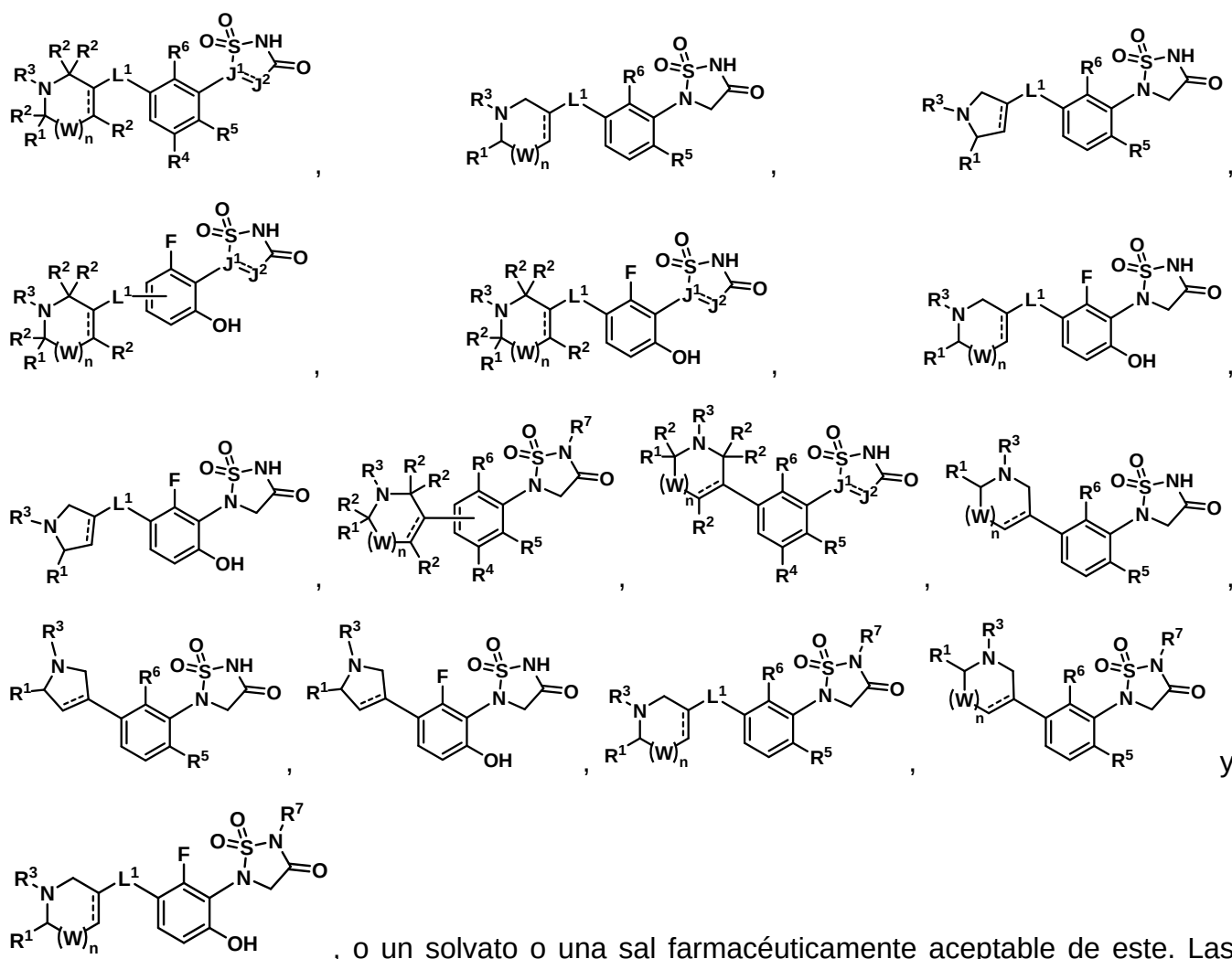
selecciona de ,
,
,
 y . En algunas modalidades, R^1 se selecciona de

,
,
 y . En algunas modalidades,

R^1 se selecciona de .



[126] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a) o (II-a1) es un
5 compuesto seleccionado de:



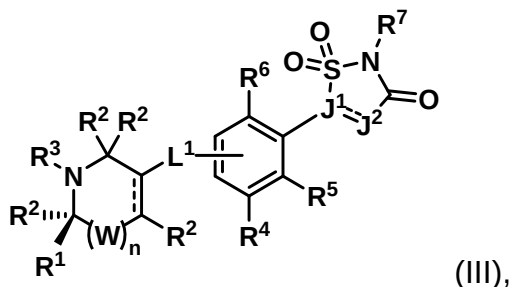
10

, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las modalidades descritas en el presente documento que hacen referencia a un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a) o (II-a1) también pretenden aplicarse a un compuesto de cualquier fórmula representada en este párrafo. Si cualquier provisión de una modalidad que hace

referencia a la Fórmula (II), (II-1), (II-a) o (II-a1) enumera a un sustituyente o una variable (por ejemplo, J^1) no representados en el compuesto, entonces el resto de dicha modalidad se considerará separable y no afectado por el sustituyente o la variable faltantes.

[127] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de

5 Fórmula (III):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

10 J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;

R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

15 miembros), - OR^{12} , - SR^{12} , - $N(R^{12})(R^{13})$, - $C(O)OR^{12}$, - $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)OR^{12}$, - $N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, - $C(O)R^{12}$, - $S(O)R^{12}$, - $OC(O)R^{12}$, - $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, - $N(R^{12})C(O)R^{12}$, - $S(O)_2R^{12}$, - $S(O)(NR^{12})R^{12}$, - $S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y - $S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono

se toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

25 (heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

L¹ está ausente o se selecciona de alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -C(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)N(R¹²)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)O-, -C(O)N(R¹²)C(O)-, -C(O)N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -C(O)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, -S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o R¹² y R¹³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

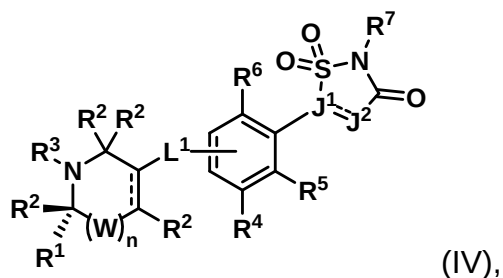
X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y $-N(R^{12})$ -;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 2 a 6 miembros, heteroalquino de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a

12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³); R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH; R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros); R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

[128] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es $C(R^2)_2$;

n es 0, 1 o 2;

J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;

R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R^2 , junto con los átomos a los

que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C_{1-6})-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -

- $C(NR^{12})N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-C(O)C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)(NR^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)N(R^{12})-$, $-P(O)(OR^{12})-$ y $-P(O)(R^{12})-$, en donde alquileo C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , heteroalquileo de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} - (carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} - (heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;
- R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;
- X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y $-N(R^{12})-$;
- R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{12})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{12})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$ y $=\text{NR}^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

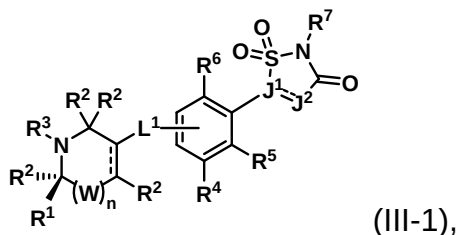
R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}), $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})$ -(carbociclo C_{3-12}), $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-\text{OR}^{22}$, $-\text{SR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $=\text{NR}^{22}$, $=\text{C}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{22})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{22})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ y $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}), $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})$ -(carbociclo C_{3-12}), $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-(\text{heteroalquilo de 2 a 6 miembros})$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-\text{OR}^{22}$, $-\text{SR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $=\text{NR}^{22}$, $=\text{C}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{22})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ y $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{22})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$;

R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-12}) y $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$ -(heterociclo de 3 a 12 miembros),

o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;

- 5 R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros); R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

[129] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III-1):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

- 15 W es $C(R^2)_2$;
 n es 0, 1 o 2;
 J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;
 R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -
 20 alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -
 OR^{12} , SR^{12} , $N(R^{12})(R^{13})$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $S(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)(NR^{12})R^{12}$, -
 25 $S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, o (1) R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a

los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -
 5 6 -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo
 10 C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -
 15 N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en
 20 donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
 25 R^{20} ;

R^3 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de
 30 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -

C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente
5 sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -
10 C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

L¹ está ausente o se selecciona de alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
15 heteroalqueno de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)-, -C(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(NR¹²)N(R¹²)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹²)-, -
20 N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)O-, -C(O)N(R¹²)C(O)-, -C(O)N(R¹²)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -C(O)C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -S(O)(NR¹²)-, -S(O)₂N(R¹²)-, -S(O)(NR¹²)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)-, -S(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂N(R¹²)-, -N(R¹²)S(O)N(R¹²)-, -P(O)(OR¹²)- y -P(O)(R¹²)-, en donde alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalqueno de 2 a 6 miembros,
25 heteroalqueno de 3 a 6 miembros, heteroalquino de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂)-, -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12
30 miembros);

miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} ;

- 5 R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

- R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- 15 R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y $-N(R^{12})$ -;

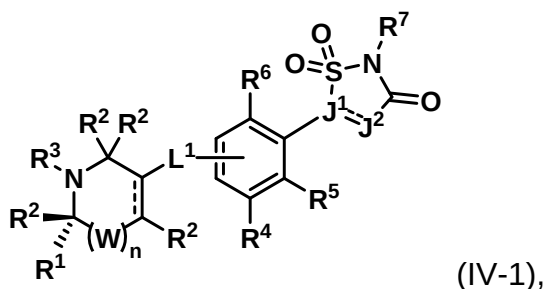
- R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

- R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de

2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -
(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -
N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -
N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -
5 C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³)-, -
S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o
átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a
12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6
miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋
10 ₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-
(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12
miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos
con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN,
alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²²,
15 =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -
N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -
N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros),
20 o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar
carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;
R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆,
25 haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);
R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y
R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y
cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen
todas las valencias.

30 **[130]** En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de

Fórmula (IV-1):



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es $C(\mathbb{R}^2)_2$;

5 n es 0, 1 o 2;

J^1 es N y J^2 es CH_2 ; o J^1 es C y J^2 es CH;

R¹ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), o (1) R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono

se toman en conjunto para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, (2) R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, o (3) R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6-miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -

5 N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(O)(NR¹²)N(R¹²)(R¹³), opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman en conjunto para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R², junto con los átomos a los

10 que se encuentran unidos, forman carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

15 R²⁰;

R³ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -

20 C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -C(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -S(O)₂N(R¹²)(R¹³) y -S(=O)(=NR¹²)N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente

25 sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -SR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)S(O)₂R¹², -C(O)R¹², -S(O)R¹², -OC(O)R¹², -

30 C(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹²)C(O)R¹², -S(O)₂R¹², -S(O)(NR¹²)R¹², -

$S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ y $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

L^1 está ausente o se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, -S-, -N(R^{12})-, -C(NR^{12})-, -N(R^{12})C(NR^{12})-, -C(NR^{12})N(R^{12})-, -N(R^{12})C(NR^{12})N(R^{12})-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^{12})-, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})-, -N(R^{12})C(O)O-, -C(O)N(R^{12})C(O)-, -C(O)N(R^{12})C(O)N(R^{12})-, -N(R^{12})S(O) $_2$ -, -C(O)-, -S(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R^{12})-, -C(O)C(O)N(R^{12})-, -N(R^{12})C(O)-, -S(O) $_2$ -, -OS(O)-, -S(O)O-, -OS(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ O-, -S(O)(NR^{12})-, -S(O) $_2$ N(R^{12})-, -S(O)(NR^{12})N(R^{12})-, -N(R^{12})S(O)-, -S(O)N(R^{12})-, -N(R^{12})S(O) $_2$ N(R^{12})-, -N(R^{12})S(O)N(R^{12})-, -P(O)(OR ^{12})- y -P(O)(R ^{12})-, en donde alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , heteroalquilenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -N(R^{22})C(O)CH(R ^{20})N(R^{22}) $_2$, -C(O)CH(R ^{20})N(R^{22}) $_2$ y R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{14} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{14} son tomados junto con el átomo de carbono al que se encuentran

unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- 5 R^{15} se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$;

X e Y se seleccionan independientemente en cada aparición de -O- y -N(R^{12})-;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y fenilo, en donde alquilo C_{1-6} y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres

- 10 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-CN$, carbociclo C_{3-12} , heterociclo de 3 a 12 miembros, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NR^{12})R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)(NR^{12})N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $=O$, $=S$ y $=NR^{12}$; o R^{16} y R^{17}
- 15 se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6

- 20 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ -, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o

- 25 átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -
- 30

(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²²,
 5 =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);

R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros),
 10 o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆,
 15 haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

cada ----- indica independientemente un enlace simple o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

20 **[131]** En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) se proporciona en al menos 98 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) se proporciona en al menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula
 25 (III-1) se proporciona en al menos 98 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III-1) se proporciona en al menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) se proporciona en al menos 98 % de exceso
 30 enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) se proporciona en al

menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV-1) se proporciona en al menos 98 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV-1) se proporciona en al menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico.

[132] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³) y -N(R¹²)C(O)R¹², en donde alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -CN y alquilo C_{1-6} .

[133] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 es -alquilo C_{2-6} -CN, tal como -CH₂CH₂CN o -CH₂CH₂CH₂CN. En algunas modalidades, R^1 es -

alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰, tal como R¹ es ciclopropilo, metilciclopropan-1-ilo, 2-metilciclopropan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopropan-1-ilo, ciclopropilmetilo, (1-metilciclopropil)metilo, (2-metilciclopropil)metilo, (2,2-dimetilciclopropil)metilo, ciclopropiletilo, 2-(1-metilciclopropil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopropil)etan-1-ilo, 2-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ilo, ciclobutilo, metilciclobutan-1-ilo, 2-metilciclobutan-1-ilo, 2,2-dimetilciclobutan-1-ilo, ciclobutilmetilo, (1-metilciclobutil)metilo, (2-metilciclobutil)metilo, (2,2-dimetilciclobutil)metilo, ciclobutiletilo, 2-(1-metilciclobutil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclobutil)etan-1-ilo, 2-(2,2-dimetilciclobutil)etan-1-ilo, ciclopentilo, metilciclopentan-1-ilo, 2-metilciclopentan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopentan-1-ilo, ciclopentilmetilo, (1-metilciclopentil)metilo, (2-metilciclopentil)metilo, (2,2-dimetilciclopentil)metilo, ciclopentiletilo, 2-(1-metilciclopentil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopentil)etan-1-ilo o 2-(2,2-dimetilciclopentil)etan-1-ilo. En algunas modalidades, R¹ es ciclobutiletilo. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de ciclopropilo, metilciclopropan-1-ilo, 2-metilciclopropan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopropan-1-ilo, ciclopropilmetilo, (1-metilciclopropil)metilo, (2-metilciclopropil)metilo, (2,2-dimetilciclopropil)metilo, ciclopropiletilo, 2-(1-metilciclopropil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopropil)etan-1-ilo y 2-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ilo. En algunas modalidades, R¹ es ciclopropiletilo. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de ciclobutilo, metilciclobutan-1-ilo, 2-metilciclobutan-1-ilo, 2,2-dimetilciclobutan-1-ilo, ciclobutilmetilo, (1-metilciclobutil)metilo, (2-metilciclobutil)metilo, (2,2-dimetilciclobutil)metilo, ciclobutiletilo, 2-(1-metilciclobutil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclobutil)etan-1-ilo y 2-(2,2-dimetilciclobutil)etan-1-ilo. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de ciclopentilo, metilciclopentan-1-ilo, 2-metilciclopentan-1-ilo, 2,2-dimetilciclopentan-1-ilo, ciclopentilmetilo, (1-metilciclopentil)metilo, (2-metilciclopentil)metilo, (2,2-dimetilciclopentil)metilo, ciclopentiletilo, 2-(1-metilciclopentil)etan-1-ilo, 2-(2-metilciclopentil)etan-1-ilo y 2-(2,2-dimetilciclopentil)etan-1-ilo.

[134] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV), o (IV-1), R¹ se selecciona de halógeno, alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o R¹ y R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo,=NR¹², o =C(R¹⁴)², o R₁ y R₃, junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo

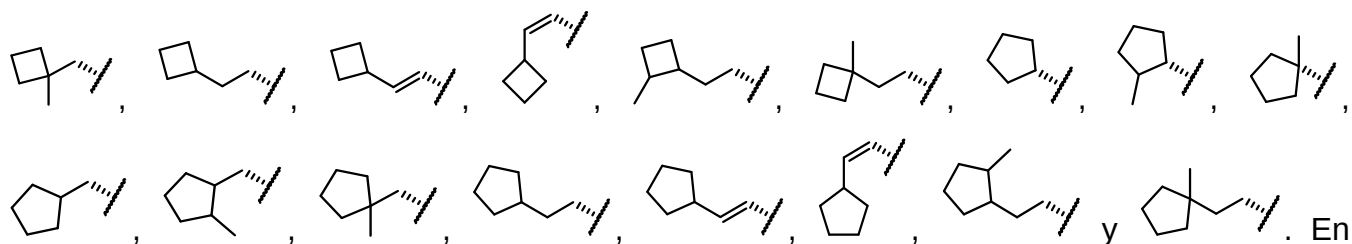
5

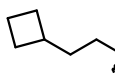
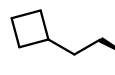
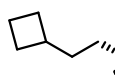
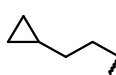
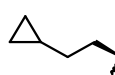
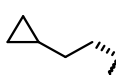
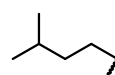
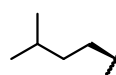
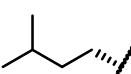
[135] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹ se

10

15

[illegible]



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 .

[136] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 y R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, tal como $=NH$, $=NCN$, $=CH_2$, $=CHF$, o $=CF_2$. En algunas modalidades, R^1 y un R^2 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 y un R^2 vecinal, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} .

[137] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-OR^{12}$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} y

heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} . En algunas modalidades, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-Cl$, $-F$ y $-OH$. En algunas modalidades, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-F$ y $-OH$.

[138] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-OR^{12}$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-OH$. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno.

[139] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , $-OR^{12}$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 es $-OH$.

[140] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^5 se selecciona de $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ y R^{15} se selecciona de $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$; R^{15} se selecciona de $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} .

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y $-$

$\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$; R^{15} se selecciona de $-\text{C(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{P(O)(X-R}^{16}\text{)(Y-R}^{17}\text{)}$ y $-\text{CH}_2\text{P(O)(X-R}^{16}\text{)(Y-R}^{17}\text{)}$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH(R}^{20}\text{)NH}_2$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$ y $-\text{OC(O)OR}^{12}$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH(R}^{20}\text{)NH}_2$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, y $-\text{OC(O)OR}^{12}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^{13} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH(R}^{20}\text{)NH}_2$, $-\text{OCH(R}^{20}\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$ y $-\text{OC(O)OR}^{12}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} ; y R^{13} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$ y $-\text{OC(O)OR}^{12}$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, y $-\text{OC(O)OR}^{12}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^{13} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OC(O)CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, y $-\text{OC(O)OR}^{12}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} ; y R^{13} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)OR}^{12}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{OCH(CH}_3\text{)OC(O)R}^{12}$, $-\text{OC(O)R}^{12}$ y $-\text{OC(O)OR}^{12}$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OC(O)N(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{OC(O)N(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{)}$, $-\text{OC(O)NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC(O)(pirrolidina-1-ilo)}$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)OC(O)CH}_3$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)OC(O)CH(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{OC(O)CH(CH}_3\text{)}_2$, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OCH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3\text{)}_2\text{)}_2$, $-\text{OC(O)CH(NH}_2\text{)CH(CH}_3\text{)}_2$ y $-\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $-\text{OR}^{15}$ y $-\text{O-(alquilo C}_{1-6}\text{)-}$

OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁵ se selecciona de -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, en donde R¹⁵ se selecciona de -C(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷).

[141] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, -OR¹², -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R⁶ se selecciona de halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R⁶ es halógeno, tal como flúor o cloro. En algunas modalidades, R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R⁶ es cloro.

[142] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno y -OH; R⁵ se selecciona de halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH, y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor.

[143] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, en donde alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo de 2 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R⁷ se selecciona de hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁷ es hidrógeno.

[144] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, R⁷ se selecciona de -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, R⁷ se selecciona de -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-

- $R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$. En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH(CH_3)OP(O)(OH)_2$, $-CH_2OP(O)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)_2$, $-CH_2OC(O)CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$, $-CH(CH_3)OC(O)CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$ y $-CH_2OC(O)CH(CH_3)_2$.
- [145]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), $J^1-----J^2$ es $N-CH_2$. En algunas modalidades, $J^1-----J^2$ es $C=CH$. En algunas modalidades, J^1 es N y J^2 es CH_2 . En algunas modalidades, J^1 es C y J^2 es CH .
- [146]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), L^1 está ausente o se selecciona de alquileno C_{1-6} , heteroalquileno de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, -O-, $-N(R^{12})$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, y $-N(R^{12})C(O)$ -, en donde alquileno C_{1-6} , heteroalquileno de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12})-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12})-, -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileno C_{1-6} , -O-, -S-, $-N(R^{12})$ -, $-C(NR^{12})$ -, $-N(R^{12})S(O)_2$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-N(R^{12})C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ y $-S(O)_2N(R^{12})$ -. En algunas modalidades,

L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-3} , -O-, -N(R¹²)- y -C(O)N(R¹²)-. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-3} , -O- y -C(O)N(R¹²)-. En algunas modalidades, L^1 está ausente. En algunas modalidades, L^1 es alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, L^1 es -O-. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)N(R¹²)-.

[147] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), W es C(R²)₂, en donde R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃ y -N(CH₃)₂. En algunas modalidades, W es CHR². En algunas modalidades, W es CH₂.

[148] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

[149] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} - (carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} - (heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR¹², -N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -C(O)N(R¹²)(R¹³) y -N(R¹²)C(O)R¹², opcionalmente en donde uno o ambos de (1) dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R², junto con los átomos a los que están unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde uno o ambos de (1) dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹² o =C(R¹⁴)₂ y (2) dos R², junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12

miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, o dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$ o $=C(R^{14})_2$, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, cada R^2 es hidrógeno.

[150] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} - (carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), (5- metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-C(O)R^{12}$ y $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-6} y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de -alquilo C_2 -(heterociclo de 5 a 6 miembros) y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde -alquilo C_2 -(heterociclo de 5 a 6 miembros) está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} y oxo. En algunas modalidades, R^3 es (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

[151] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)O$ -(C_{1-6} alkyl)- OR^{15} , -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^3 es $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, -

CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R³ es -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹². En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₃, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)O(CH₂)₃CH₃, ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)(oxo)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -C(O)OCH₂OC(O)(4-(fosfonooxi)fenil)metilo, -CH₂OP(O)(OH)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂), -C(O)OCH(CH₃)OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)(OH)₂. En algunas modalidades, R³ es -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂. En algunas modalidades, R³ es -C(O)OCH(CH₃)OC(O)-ciclopentilo. En algunas modalidades, R³ es -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², en donde R¹² es ciclopentilo. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH(CH₃)OP(O)(OH)₂, -CH₂OP(O)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂)₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -CH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂) y -CH₂OC(O)CH(CH₃)₂.

[152] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), en donde R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado

independientemente de $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$, en donde R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los

5 cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de

10 $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$, $-C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$ y R^{20} . En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-CH(R^{20})OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} sustituido con $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y

15 $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} sustituido con $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$ y $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$. En algunas modalidades, R^3 es $-C(O)R^{12}$ y R^{12} es alquilo C_{1-6}

20 sustituido con $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$. En algunas modalidades, R^3 es $-C(O)R^{12}$ y R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-NHC(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ o $-NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$; y R^{12} es alquilo C_{1-6}

25 opcionalmente sustituido con $-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-NHC(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ o $-NHC(O)CH(CH(CH_3)_2)N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; y R^{12} es alquilo C_{1-6} sustituido con $-N(R^{22})C(O)CH(R^{20})N(R^{22})_2$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$,

30 $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$,

P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂ o -NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)N(CH₃)₂. En algunas modalidades, R³ se selecciona de -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₃, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)O(CH₂)₃CH₃, ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)(oxo)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(NH₂)(CH(CH₃)₂), -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH₃)N(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)N(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH(CH₃)₂)OC(O)CH(CH(CH₃)₂)NHC(O)CH(CH(CH₃)₂)N(CH₃)₂, -C(O)OCH₂OC(O)(4-(fosfonooxi)fenil)metilo, -CH₂OP(O)(OH)(OCH₂OC(O)OCH(CH₃)₂), -C(O)OCH(CH₃)OP(O)(OH)₂ y -CH₂OP(O)(OH)₂.

[153] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹² y -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de -C(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -C(O)R¹², -C(O)OR¹² y -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición entre -C(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de -

$P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$ y $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^{15} es (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo. En algunas modalidades, R^{15} es $-C(O)R^{12}$. En algunas modalidades, R^{15} es $-C(O)OR^{12}$. En alguna modalidades, R^{15} es $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^{15} es $-CH_2P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^{15} se selecciona de $-C(O)R^{12}$ y $-P(O)(X-R^{16})(Y-R^{17})$. En algunas modalidades, R^{15} es $-C(O)R^{12}$, en donde R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-NH_2$. En algunas modalidades, R^{15} es $-C(O)R^{12}$, en donde R^{12} es ciclopentilo. En algunas modalidades, R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-NH_2$. En algunas modalidades, R^{15} se selecciona de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-C(O)(\text{pirrolidina-1-ilo})$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)(4-(\text{fosfonooxi})\text{fenil})\text{metilo}$, $-P(O)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)_2$, $-P(O)(OH)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$. En algunas modalidades, R^{15} se selecciona de $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)(4-(\text{fosfonooxi})\text{fenil})\text{metilo}$, $-P(O)(OH)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)$ y $-P(O)(OH)_2$. En algunas modalidades, R^{15} se selecciona de $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$ y $-C(O)CH(CH_3)_2$.

[154] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), al menos uno de R^{16} y R^{17} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido en cada aparición con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{12}$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$ y $-P(O)(OR^{12})_2$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} son independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{12}$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$ y $-P(O)(OR^{12})_2$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en cada aparición con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{12}$, $-S-S-R^{12}$, $-S-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$ y $-P(O)(OR^{12})_2$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-CH_2OC(O)R^{12}$ y $-CH_2OC(O)OR^{12}$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de $-CH_2OC(O)R^{12}$ y $-CH_2OC(O)OR^{12}$. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_2-S-S-(CH_2)_2OH$ y $-$

CH₂CH₂-S-C(O)CH₃. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OC(O)R¹² y -OC(O)OR¹², en donde R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂ y -CH₂OC(O)CH₃. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de S-S-R¹² y -S-C(O)R¹². En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de -CH₂CH₂-S-S-(CH₂)₂OH y -CH₂CH₂-S-C(O)CH₃.

[155] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de carbociclo C₃₋₁₂, tal como fenilo, en donde el carbociclo C₃₋₁₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹² y -C(O)R¹². En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con -OR¹², tal como -OCH₂CH₃. En algunas modalidades, uno de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₂, tal como fenilo o bencilo, en donde el carbociclo C₃₋₁₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹², -OC(O)R¹², -C(O)OR¹² y -C(O)R¹², y el otro de R¹⁶ y R¹⁷ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de -OC(O)R¹², -C(O)OR¹² y -OC(O)OR¹², en donde R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilenos C₁₋₆ -OR³⁰, en donde R³⁰ se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₇₋₂₀ y alquilenos C₇₋₂₀. En algunas modalidades, uno de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona de -alquilenos C₁₋₃-O-alquilo C₇₋₂₀ y -alquilenos C₁₋₃-O-alquilenos C₇₋₂₀, tal como uno de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona de hexadeciloxipropilo (-CH₂(CH₂)₂O(CH₂)₁₅CH₃), octadeciloxietilo (-CH₂CH₂O(CH₂)₁₇CH₃), oleioxietilo (-CH₂CH₂O(CH₂)₈CH=CH(CH₂)₇CH₃) y oleioxipropilo (-CH₂(CH₂)₂O(CH₂)₈CH=CH(CH₂)₇CH₃), y el otro de R¹⁶ y R¹⁷ es hidrógeno.

[156] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹⁶ es fenilo, opcionalmente sustituido con -OR¹²; R¹⁷ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OC(O)R¹², -C(O)OR¹² y -OC(O)OR¹²; y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹⁶ es

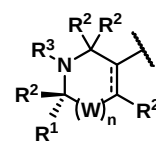
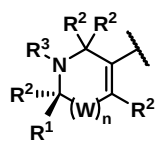
heterociclo de 3 a 12 miembros. En algunas modalidades, R^{16} es heterociclo de 6 miembros, tal como piridilo. En algunas modalidades, R^{16} es pirimidilo. En algunas modalidades, R^{16} y R^{17} , se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos, para formar el heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} .

- 5 **[157]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), cada X e Y es -O-. En algunas modalidades, uno de X e Y es -O- y el otro de X e Y es -NR¹², y R^{16} y R^{17} se toman junto con los átomos a los que se encuentran unidos para formar heterociclo de 3 a 12 miembros, tal como un heterociclo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, al menos uno de
- 10 X- R^{16} e Y- R^{17} comprende un aminoácido o éster de aminoácido, tal como L-éster de alanina, por ejemplo, -NHCH(CH₃)C(O)OCH(CH₃)₂ o -NHCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃. En algunas modalidades, al menos uno de X- R^{16} e Y- R^{17} comprende alanina, serina, fenilalanina, valina o dos o más de estos. En algunas modalidades, cada X- R^{16} y Y- R^{17} es -OH. En algunas modalidades, R^{15} es -P(O)(OH)₂.
- 15 **[158]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -C(O)OR¹², -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, -P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}) o -CH₂P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}). En algunas modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es -
- 20 OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -OCH₂OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}) o -CH₂P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}). En algunas modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es -OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -
- 25 OCH₂OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), o -CH₂P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}); y R^{12} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es -OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -OCH₂OP(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -
- 30 OCH(R²⁰)OC(O)OR¹², -OC(O)CH(R²⁰)NH₂, -OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH(R²⁰)OC(O)R¹², -CH(R²⁰)OC(O)R¹², -P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}), o -CH₂P(O)(X- R^{16})(Y- R^{17}); y R^{12} es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es -

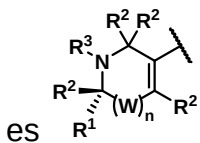
OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷). En algunas modalidades, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es -OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OCH₂OP(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷), -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷) o -CH₂P(O)(X-R¹⁶)(Y-R¹⁷); y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂. En algunas modalidades, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, al menos uno de R³, R⁵ y R⁷ es -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ o -CH₂P(O)(OH)₂; y R¹² es alquilo C₁₋₆. En algunas

- modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 , y R^7 es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{pirrolidina-1-ilo})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)(oxo)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo)metilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(4\text{-(fosfonooxi)fenil)metilo}$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$. En algunas modalidades, al menos uno de R^3 , R^5 y R^7 es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{pirrolidina-1-ilo})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, metilenoxi(4-metil-1,3-dioxol-2-ona), $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ o $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[159] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (III) o (III-1),  es

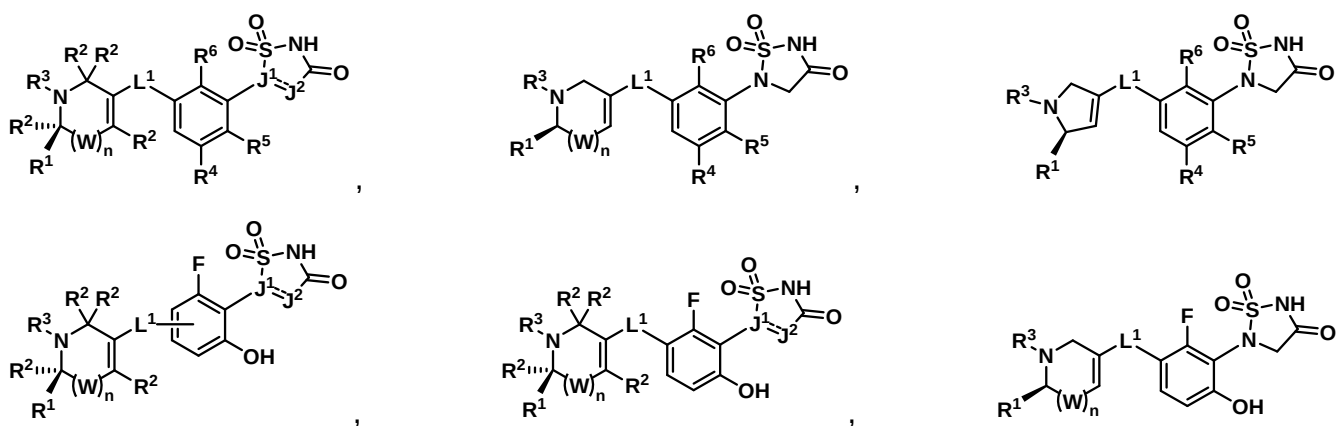
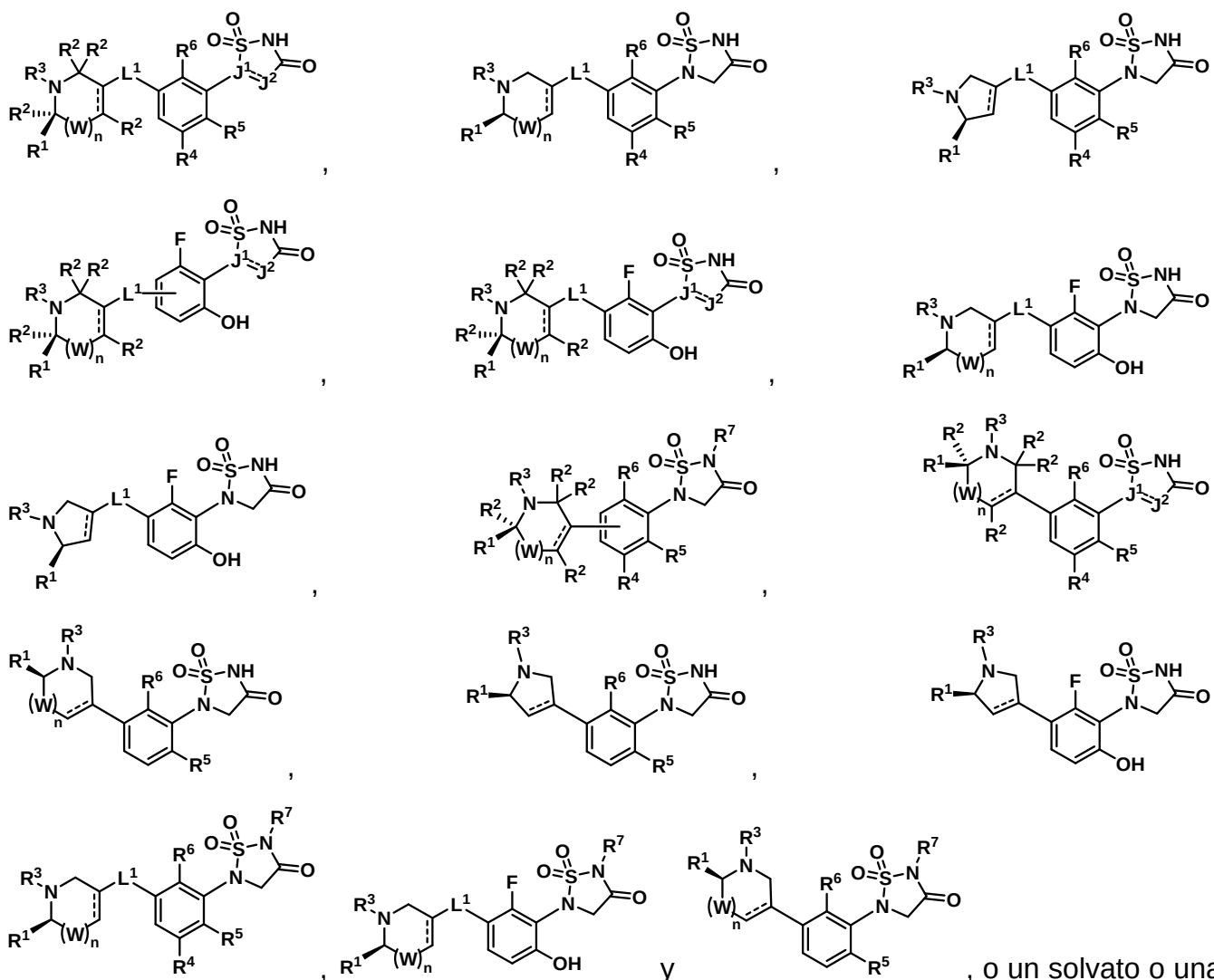


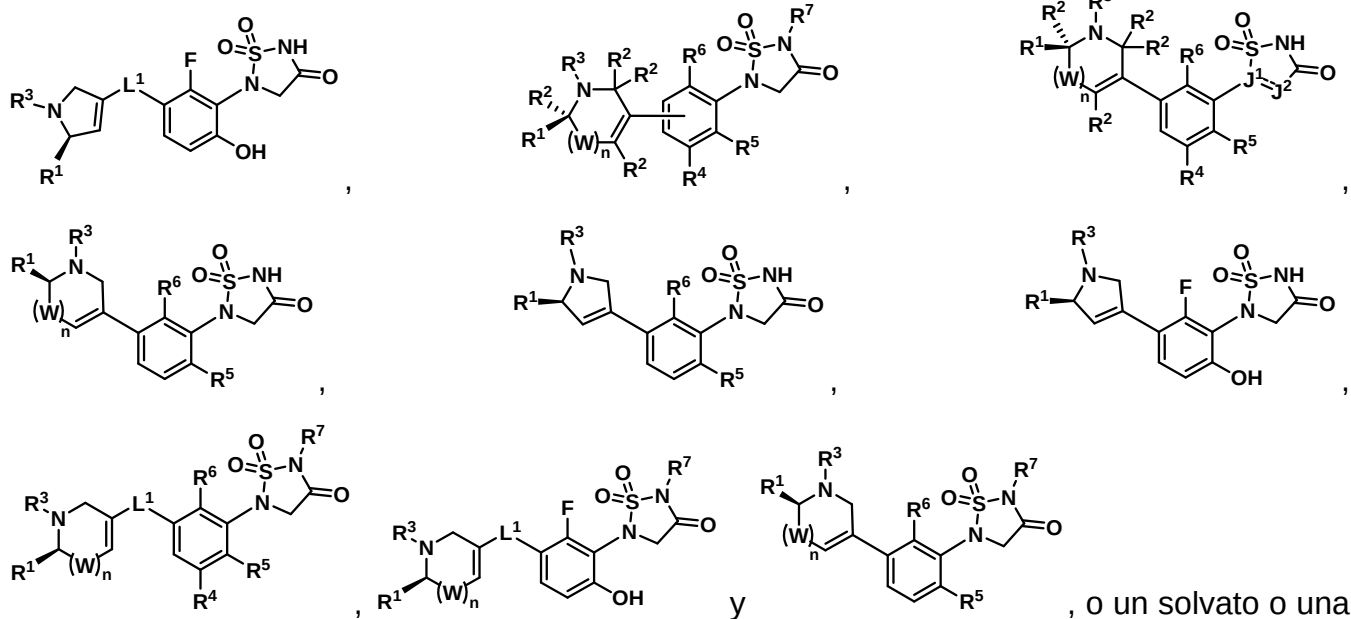
. En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1),



es

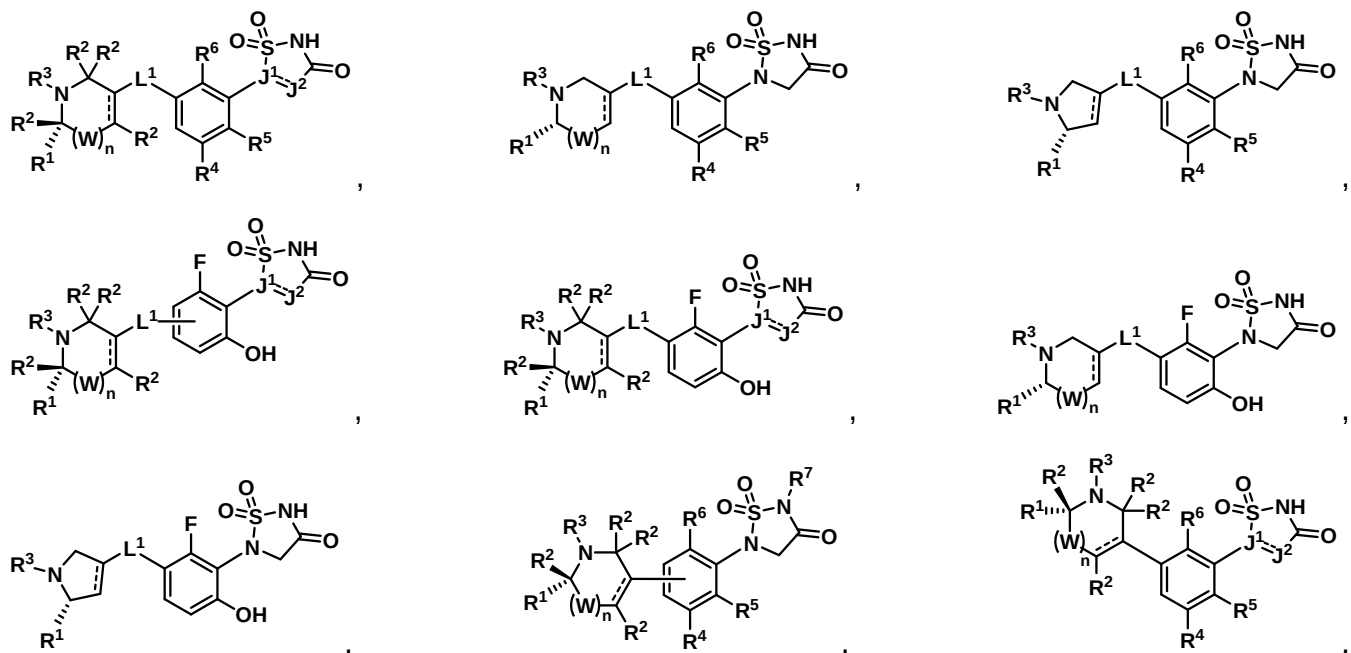
- 20 [160] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o (III-1) es un compuesto seleccionado de:

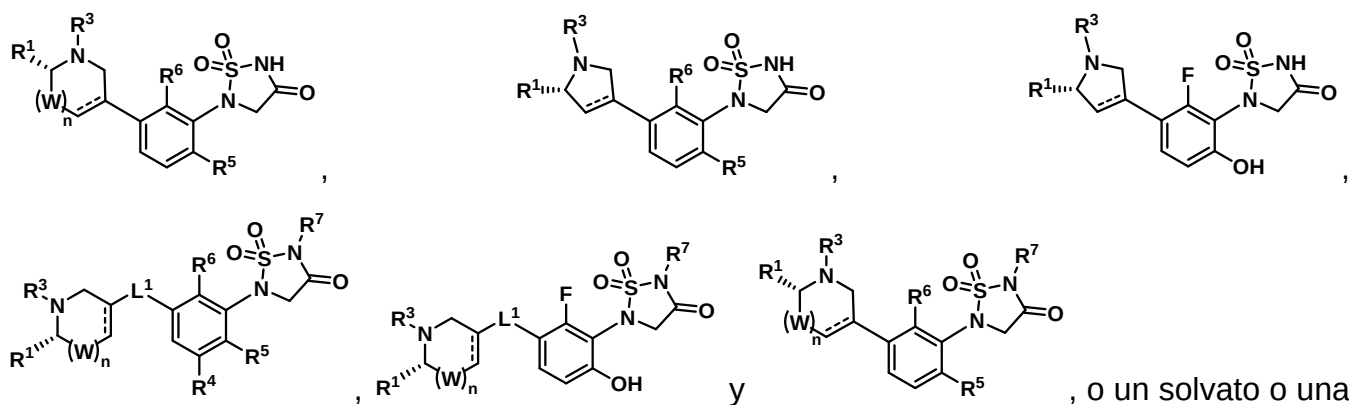




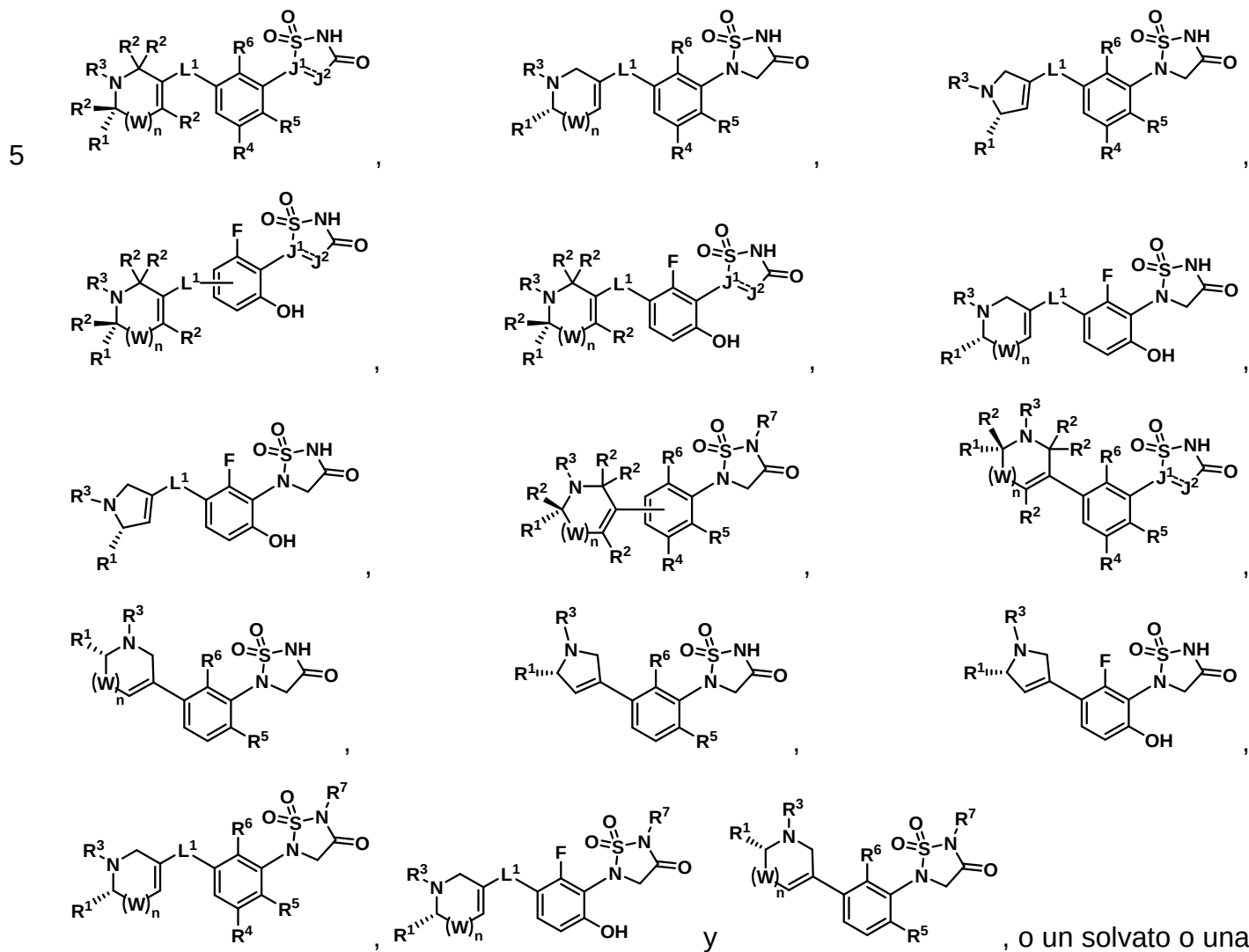
sal farmacéuticamente aceptable de este. Si cualquier disposición de una modalidad que se refiere a la Fórmula (III) o (III-1) menciona un sustituyente o variable (por ejemplo, J¹) no representado en el compuesto, entonces el resto de dicha modalidad se considerará separable y no afectado por la sustituyente o variable faltante.

[161] En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1) es un compuesto seleccionado de:





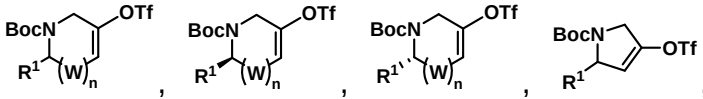
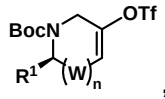
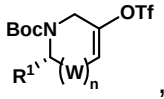
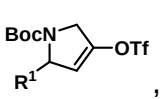
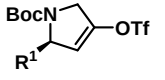
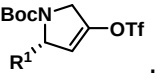
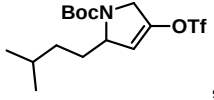
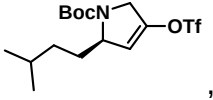
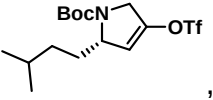
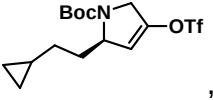
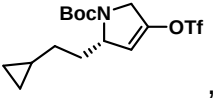
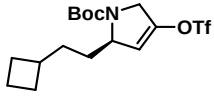
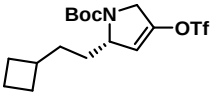
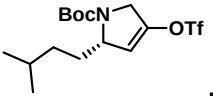
sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1) es un compuesto seleccionado de:



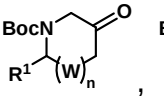
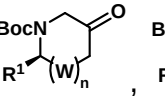
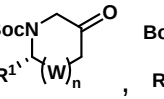
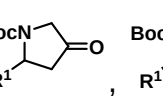
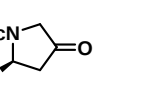
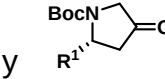
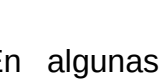
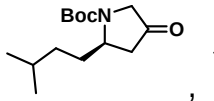
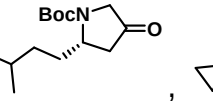
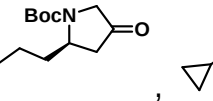
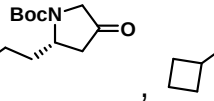
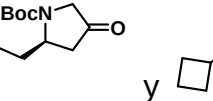
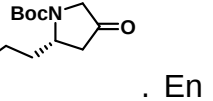
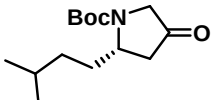
10 sal farmacéuticamente aceptable de este. Si cualquier disposición de una modalidad que se

refiere a la Fórmula (IV) o (IV-1) menciona un sustituyente o variable (por ejemplo, J^1) no representado en el compuesto, entonces el resto de dicha modalidad se considerará separable y no afectado por la sustituyente o variable faltante.

[162] En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1) se prepara

usando un intermedio seleccionado entre , , , ,  y . En algunas modalidades, el intermedio se selecciona de , , , , ,  y . En algunas modalidades, el intermedio es .

En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1) se prepara

usando un intermedio seleccionado entre , , , , ,  y . En algunas modalidades, el intermedio se selecciona de , , , ,  y . En algunas modalidades, el intermedio es .

[163] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1), R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo $_{C_{3-6}}$, heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se

selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor.

[164] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1), J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor.

[165] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1), J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo

de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor.

[166] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1),^{L1} está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-3} , $-O-$ y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-3} , $-O-$ y $-C(O)N(R^{12})-$;

J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y $alquilo\ C_{1-6}$, en donde $alquilo\ C_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$, y R^6 es flúor. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor.

[167] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-6} , $-O-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-C(NR^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-S(O)_2N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 se selecciona de hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-6} , $-O-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-C(NR^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-S(O)_2N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-6} , $-O-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-C(NR^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y $-S(O)_2N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 es $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-3} , $-O-$, y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 se selecciona de hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-3} , $-O-$, y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, L^1 está ausente o se selecciona de alquileo C_{1-3} , $-O-$, y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; y R^7 es $-(alquilo\ C_{1-6})-$

OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; y R⁷ se selecciona de hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; y R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵.

- 5 **[168]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₆, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ se selecciona de hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₆, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₆, -O-, -S-, -N(R¹²)-, -C(NR¹²)-, -N(R¹²)S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₃, -O-, y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ se selecciona de hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₃, -O-, y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, L¹ está ausente o se selecciona de alquileo C₁₋₃, -O-, y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ se selecciona de hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, L¹ está ausente; J¹ es C; J² es CH; y R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵.

- 25 **[169]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), n es 0 o 1; R² se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), o dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo

- C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -
- 5 O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor.
- 10
- 15 **[170]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), n es 0 o 1; R² se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), o dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; L¹ está ausente o se selecciona entre alquileo C₁₋₃, -O- y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -
- 20 (alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente o se selecciona entre alquileo C₁₋₃, -O- y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre
- 25
- 30 halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 es $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$, y R^6 es flúor. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N ; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor.

[171] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-(alquilo\ C_{0-6}-(carbociclo\ C_{3-8}))$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(alquilo\ C_{0-6}-(heterociclo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros))$, $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$, en donde alquilo C_{1-6} y alquilo $C_{0-6}-(heterociclo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-(alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6}))$; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se

selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno.

- 5 En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor.

- 15 **[172]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-6}$ -(carbociclo C_{3-8}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; L^1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-3} , $-O-$ y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo C_{0-3}$ -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; L^1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-3} , $-O-$ y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} ,

en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃ -(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃ -(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquiloC₀₋₃ -(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor.

[173] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y –alquilo C₀₋₆ -(carbociclo C₃₋₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆ -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)OR¹² y -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵, en donde alquilo C₁₋₆ y alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; n es 0 o 1; R² se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), o dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

R^{20} ; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está
 5 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está
 10 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona
 15 entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona
 20 entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor.

[174] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III),
 25 (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-8}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} , en donde alquilo C_{1-6} y alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están
 30 independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^{12}$ y -

$N(R^{12})(R^{13})$, o dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$, o $=C(R^{14})_2$, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; L^1 está ausente o se selecciona entre alquileo C_{1-3} , -O- y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , heterociclo de 3 a 6 miembros, $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, en donde alquilo C_{1-6} , carbociclo C_{3-6} , y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} . En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente o se selecciona entre alquileo C_{1-3} , -O- y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre halógeno, $-OR^{12}$, $-OR^{15}$, $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$ y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 se selecciona entre hidrógeno y $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^{15}$; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y $-alquilo\ C_{0-3}-(carbociclo\ C_{3-6})$; R^3 es hidrógeno; W es CH_2 ; n es 0

o 1; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ es hidrógeno; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor.

[175] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona de -OH,

-OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor.

- 5 **[176]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente o se selecciona entre alquilenos C₁₋₃, -O- y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está
- 10 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente o se
- 15 selecciona entre alquilenos C₁₋₃, -O- y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre
- 20 hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂;
- 25 C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂;
- 30 C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂;

L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, R⁵ es -OH y R⁶ es flúor.

[177] En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; n es 0 o 1; R² se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), o dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, =NR¹², o =C(R¹⁴)₂, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o

tres R^{20} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona de $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno.

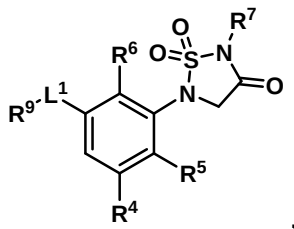
- 5 En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OH$, $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$ y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 se selecciona entre $-OR^{15}$ y $-O$ -(alquilo C_{1-6})- OR^{15} ; y R^6 es flúor.

- 15 **[178]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), R^1 se selecciona entre alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-8}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; R^3 se selecciona de $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ y $-CH_2P(O)(OH)_2$; n es 0 o 1; R^2 se selecciona independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^{12}$ y $-N(R^{12})(R^{13})$, o dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, $=NR^{12}$, o $=C(R^{14})_2$, en donde alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; L^1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-3} , $-O-$ y $-C(O)N(R^{12})-$; J^1 es N ; J^2 es

CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, -OR¹² y -N(R¹²)(R¹³), en donde alquilo C₁₋₆, carbociclo C₃₋₆, y los heterociclos de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ se selecciona entre halógeno, -OR¹² y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente o se selecciona entre alquilenos C₁₋₃, -O- y -C(O)N(R¹²)-; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre halógeno, -OR¹², -OR¹⁵, -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵ y alquilo C₁₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es halógeno. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R² es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; R⁵ se selecciona entre -OH, -OR¹⁵ y -O-(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona entre alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂ y -CH₂P(O)(OH)₂; W es CH₂; n es 0 o 1; cada R₂ es hidrógeno; L¹ está ausente; J¹ es N; J² es CH₂; R⁷ se selecciona entre hidrógeno y -(alquilo C₁₋₆)-OR¹⁵; R⁴ es hidrógeno; y R⁶ es flúor. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de alquilo C₂₋₆ y -alquilo C₀₋₃-(carbociclo C₃₋₆); R³ se selecciona de -C(O)OR¹², -

$C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$, y R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de alquilo C_{2-6} y -alquilo C_{0-3} -(carbociclo C_{3-6}); R^3 es $-C(O)R^{12}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-NHC(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2NH_2$ o $-NHC(O)CH(CH_3)_2N(CH_3)_2$; W es CH_2 ; n es 0 o 1; cada R^2 es hidrógeno; L^1 está ausente; J^1 es N; J^2 es CH_2 ; R^7 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es $-OH$, y R^6 es flúor.

[179] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

L^1 está ausente o se selecciona entre alquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-C(NR^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-S(O)_2N(R^{12})-$; en el que alquilenos C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^9 se selecciona entre carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está (i) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} y (ii) opcionalmente sustituido con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCH_2OC(O)OR^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)CH_2NH_2$, $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-OCH_2OC(O)R^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ o $-CH_2P(O)(OH)_2$;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCH_2OC(O)OR^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)CH_2NH_2$, $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-OCH_2OC(O)R^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$ y $-OC(O)OR^{12}$;

R⁶ es halógeno;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂;

5 R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

10 R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o R¹² y R¹³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R²⁰ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³)-, -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -

25

30

$N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ y $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$;

R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;

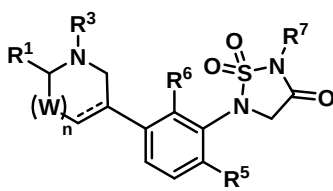
R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros);

R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

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

en donde al menos uno de R^5 , R^7 o R^9 comprende (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, -
 $OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCH_2OC(O)OR^{12}$, -
 $OCH(CH_3)OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)CH_2NH_2$, $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-OCH_2OC(O)R^{12}$, -
 $OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, -
 $C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$ o $-CH_2P(O)(OH)_2$.

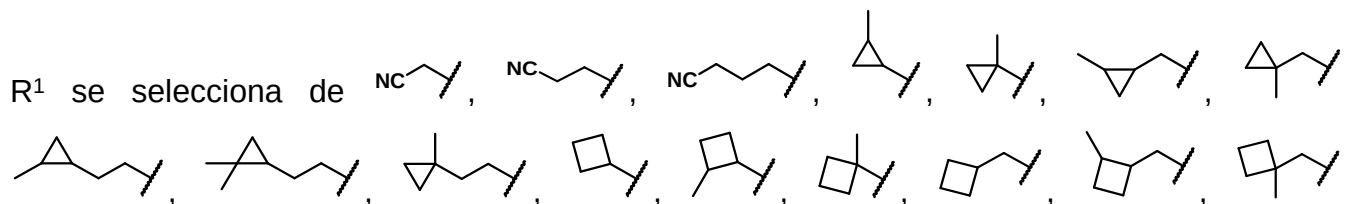
[180] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

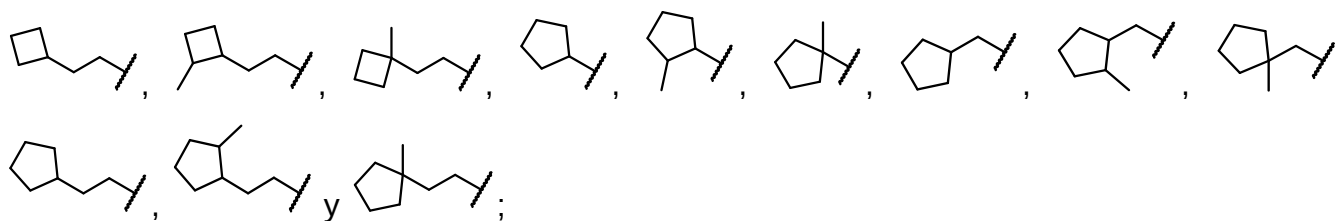


o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es CH_2 ;

n es 0 o 1;





R^3 es hidrógeno, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$;

- 5 R^5 se selecciona de $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCH_2OC(O)OR^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)CH_2NH_2$, $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-OCH_2OC(O)R^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, y $-OC(O)OR^{12}$;

R^6 es halógeno;

- 10 R^7 se selecciona de hidrógeno, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$;

- 15 R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

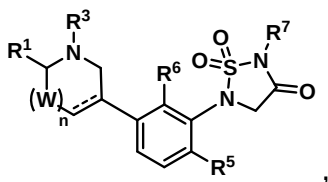
- 20 R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalqueno de 2 a 6 miembros, heteroalquino de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a

12 miembros; en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³); R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;

R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros); R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y ----- indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

[181] En algunas modalidades, para el compuesto del párrafo anterior, (i) R³ no es hidrógeno; (ii) R⁵ no es -OH, o (iii) R⁷ no es hidrógeno. En algunas modalidades, R³ es hidrógeno, R⁵ es -OH, y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, ----- indica un enlace doble.

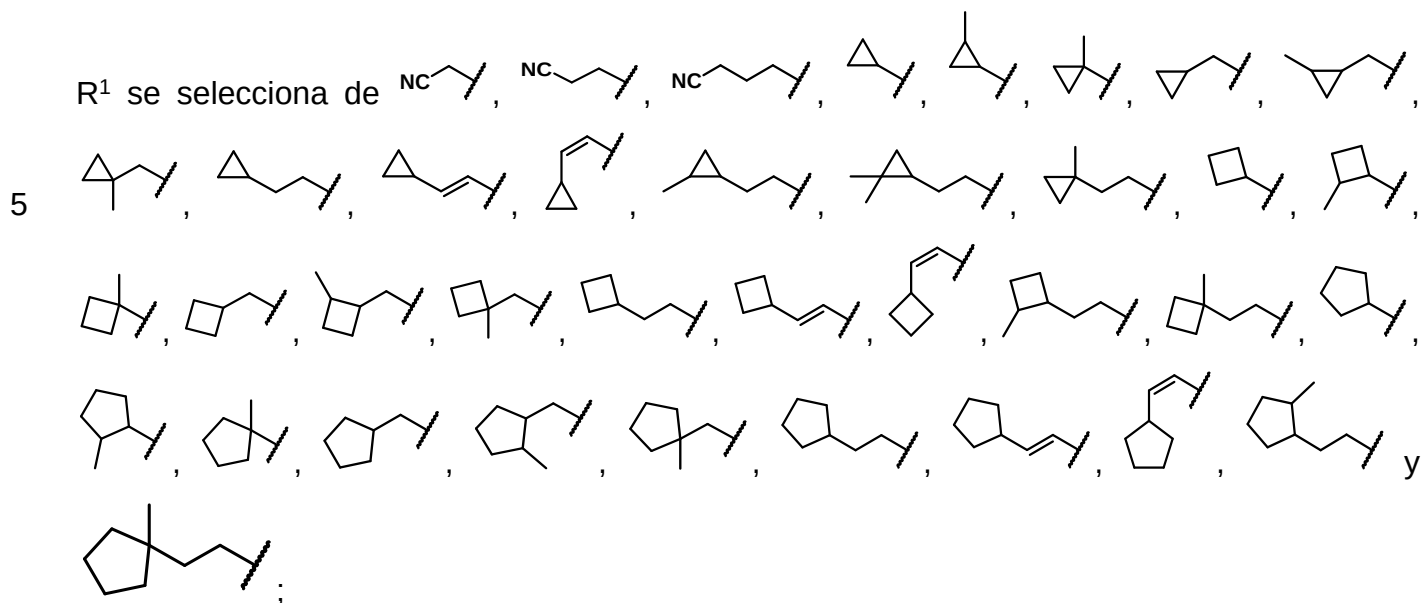
[182] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es CH₂;

n es 0 o 1;



10 R³ es hidrógeno, -C(O)OR¹², -C(O)OCH₂OC(O)R¹², -C(O)OCH(CH₃)OC(O)R¹², -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂;

R⁵ se selecciona de -OH, -OP(O)(OH)₂, -OCH₂OP(O)(OH)₂, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -OCH₂OC(O)OR¹², -OCH(CH₃)OC(O)OR¹², -OC(O)CH₂NH₂, -OC(O)CH(CH₃)NH₂, -OCH₂OC(O)R¹², -OCH(CH₃)OC(O)R¹², -OC(O)R¹², y -OC(O)OR¹²;

R⁶ es halógeno;

15 R⁷ se selecciona de hidrógeno, -CH₂OC(O)R¹², -CH(CH₃)OC(O)R¹², -P(O)(OH)₂, y -CH₂P(O)(OH)₂;

20 R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R²⁰;

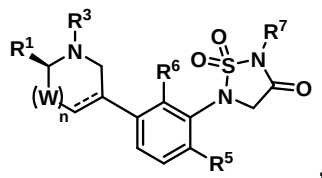
R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o R¹² y R¹³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁰;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -
 5 (heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³)-, -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R²⁰ unidos a los mismos átomos o
 10 átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12
 15 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -
 20 N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
 R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente
 25 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;
 R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros);
 R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R²² y
 30 R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y

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

en donde (i) R^3 no es hidrógeno; (ii) R^5 no es -OH, o (iii) R^7 no es hidrógeno.

[183] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



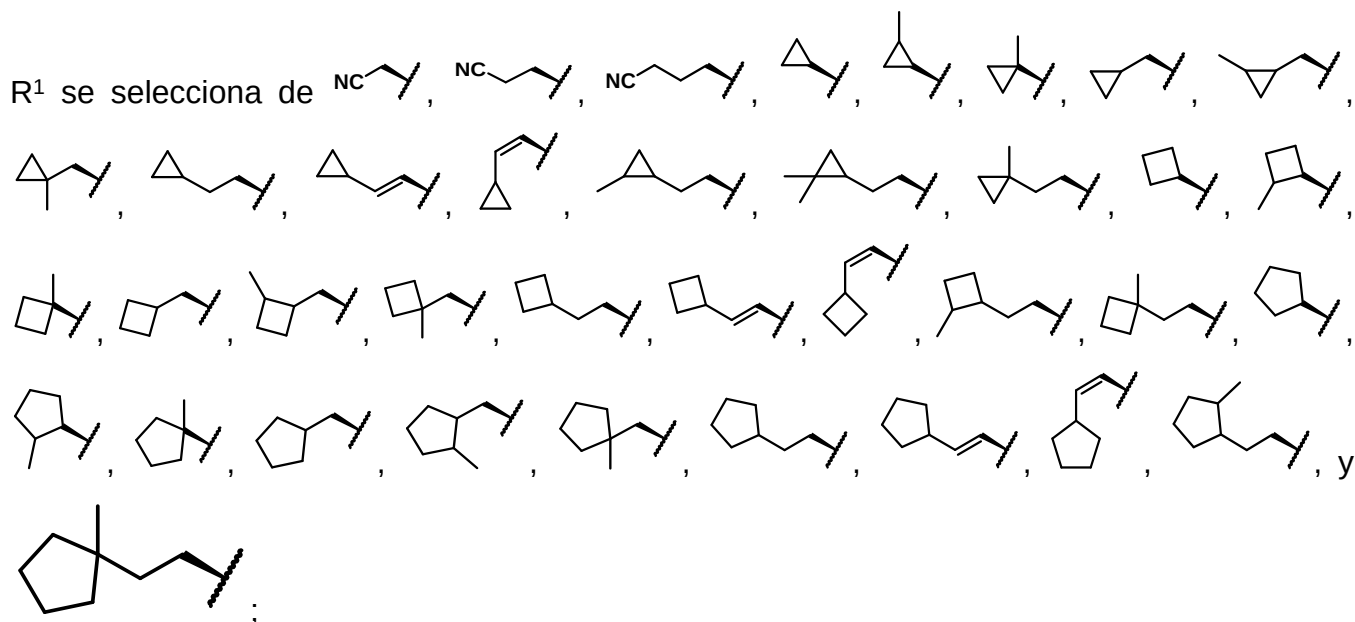
5

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es CH_2 ;

n es 0 o 1;

10



15

R^3 se selecciona de hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, y $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^5 se selecciona de $-\text{OH}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, y $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$;

R^6 es halógeno;

20

R^7 se selecciona de hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, y $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³), -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³) y -OCH₂C(O)OR²²; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C_{3-12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);

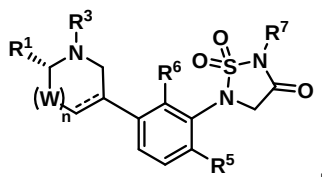
R^{21} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros),

o dos R^{21} se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y -OH;

- 5 R^{22} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros); R^{23} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o R^{22} y R^{23} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y
 ----- indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.

- 10 **[184]** En algunas modalidades, para el compuesto del párrafo anterior, (i) R^3 no es hidrógeno; (ii) R^5 no es -OH, o (iii) R^7 no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno, R^5 es -OH, y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, ----- indica un enlace doble.

[185] En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula:

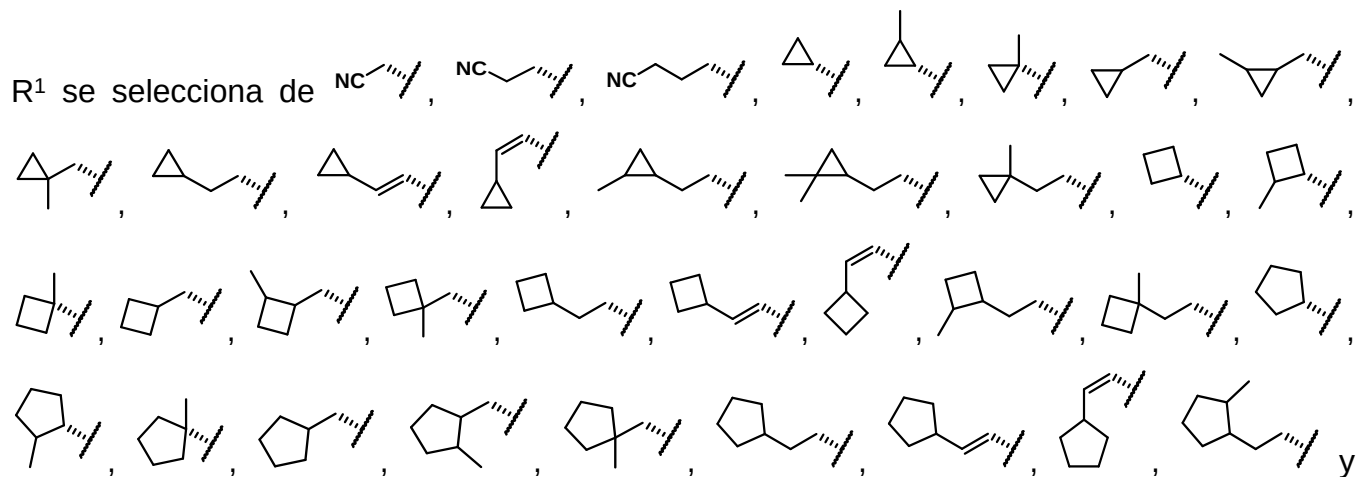


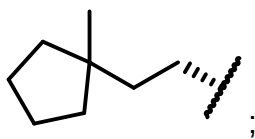
15

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

W es CH_2 ;

n es 0 o 1;





R^3 se selecciona de hidrógeno, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)OCH_2OC(O)R^{12}$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$;

- 5 R^5 se selecciona de $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCH_2OC(O)OR^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)CH_2NH_2$, $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-OCH_2OC(O)R^{12}$, $-OCH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, y $-OC(O)OR^{12}$;

R^6 es halógeno;

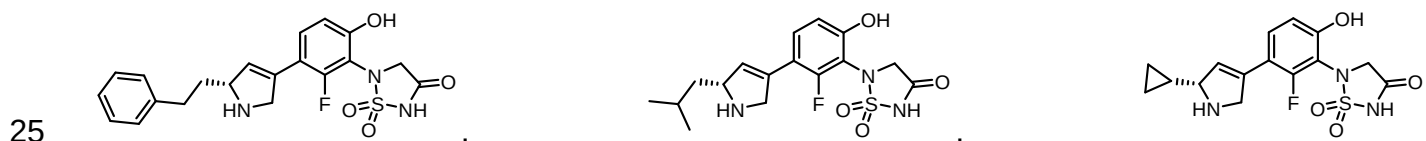
R^7 se selecciona de hidrógeno, $-CH_2OC(O)R^{12}$, $-CH(CH_3)OC(O)R^{12}$, $-P(O)(OH)_2$, y $-CH_2P(O)(OH)_2$;

- 10 R^{12} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}) y -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ;

- 15 R^{13} se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o R^{12} y R^{13} unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ;

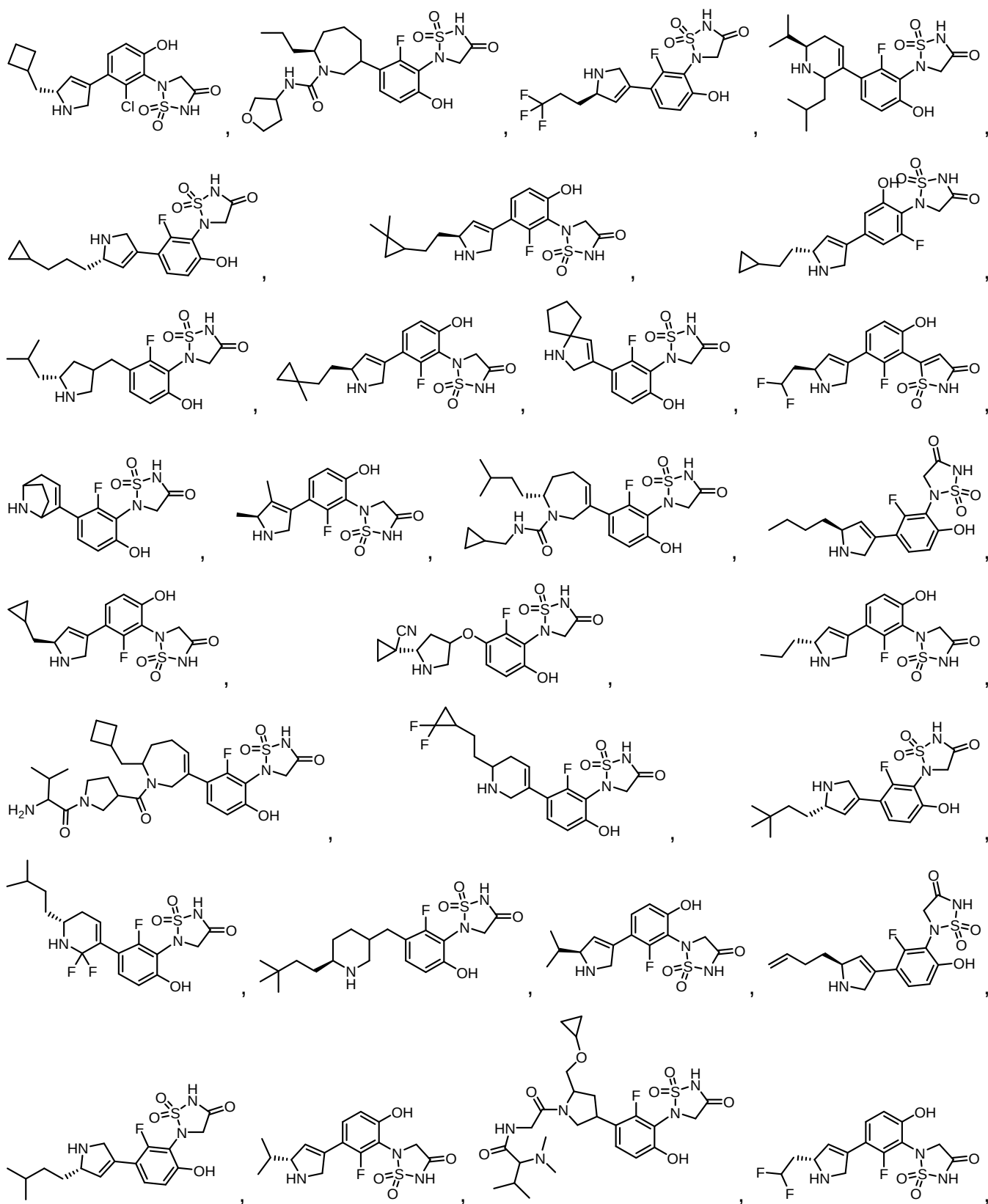
- 20 R^{20} se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C_{0-6} -(carbociclo C_{3-12}), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C_{3-12}), -alquilo C_{0-6} -(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})(R^{23})$, $=NR^{22}$, $=C(R^{21})_2$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})S(O)_2R^{22}$, $-C(O)R^{22}$, $-S(O)R^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)(NR^{22})R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$, $-S(=O)(=NR^{22})N(R^{22})(R^{23})$ y $-OCH_2C(O)OR^{22}$; en donde dos R^{20} unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar carbociclo C_{3-12} o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo de 2 a 6
- 25

- miembros, heteroalquenilo de 2 a 6 miembros, heteroalquinilo de 2 a 6 miembros, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C₃₋₁₂), -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo C₃₋₁₂ y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OR²², -SR²², -N(R²²)(R²³), =NR²², =C(R²¹)₂, -C(O)OR²², -OC(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)S(O)₂R²², -C(O)R²², -S(O)R²², -OC(O)R²², -C(O)N(R²²)(R²³), -C(O)C(O)N(R²²)(R²³), -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)(NR²²)R²², -S(O)₂N(R²²)(R²³) y -S(=O)(=NR²²)N(R²²)(R²³);
- R²¹ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos R²¹ se toman juntos con el átomo de carbono al que se encuentran unidos para formar carbociclo C₃₋₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y -OH;
- R²² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-(carbociclo C₃₋₁₂) y -alquilo C₀₋₆-(heterociclo de 3 a 12 miembros);
- R²³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R²² y R²³ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman el heterociclo de 3 a 10 miembros; y
- indica un enlace simple o doble tal que se satisfacen todas las valencias.
- [186]** En algunas modalidades, para el compuesto del párrafo anterior, (i) R³ no es hidrógeno; (ii) R⁵ no es -OH, o (iii) R⁷ no es hidrógeno. En algunas modalidades, R³ es hidrógeno, R⁵ es -OH, y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, ----- indica un enlace doble.
- [187]** En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de

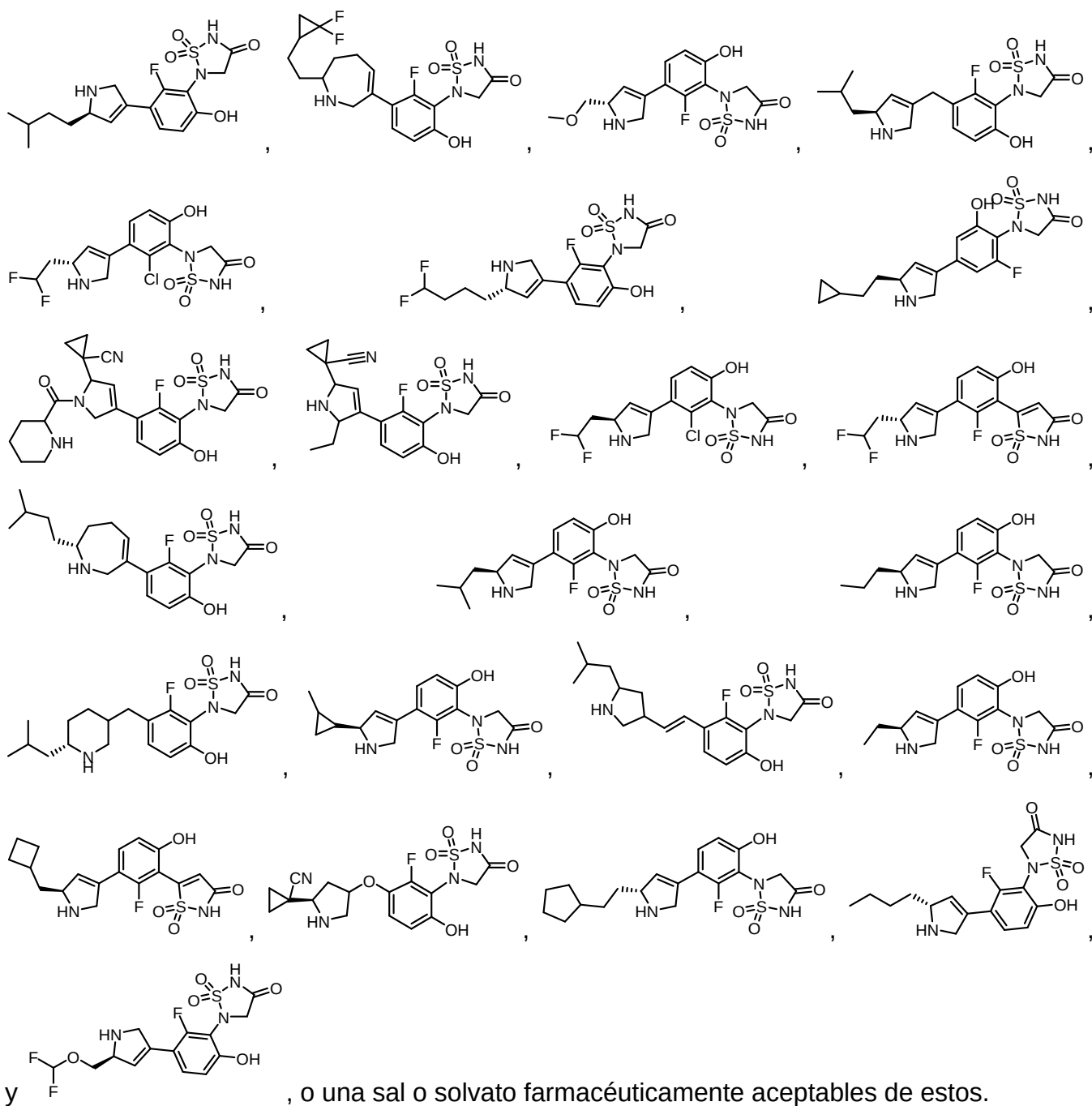




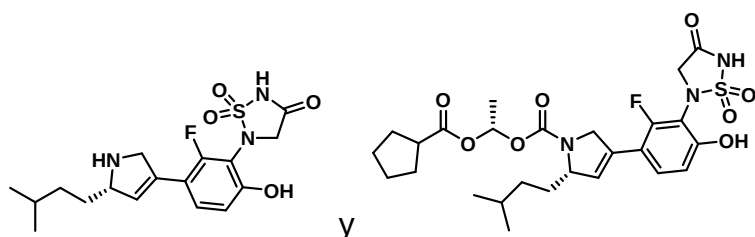
5



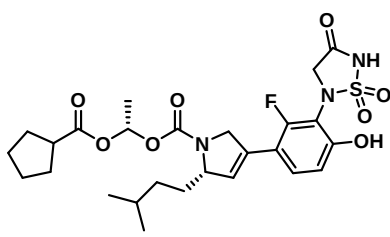




[188] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de entre

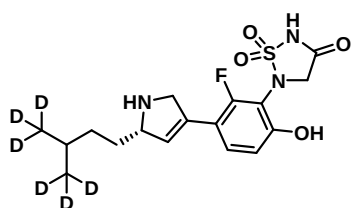


y

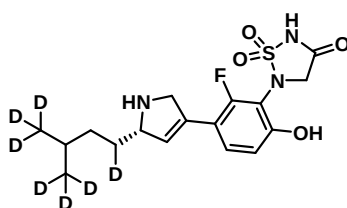


, o una sal o solvato farmacéuticamente

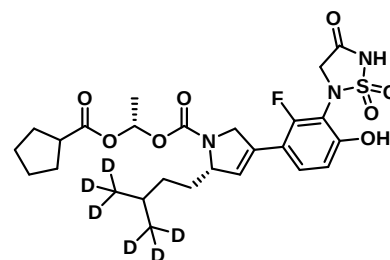
aceptables de estos. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de



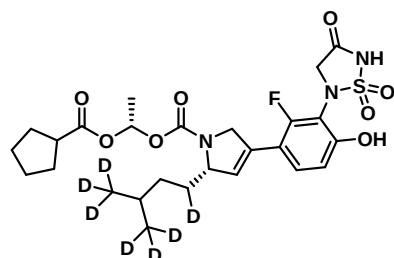
,



,



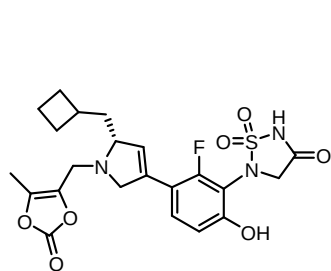
y



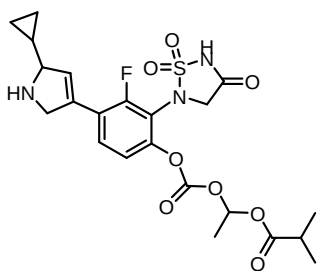
5

, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

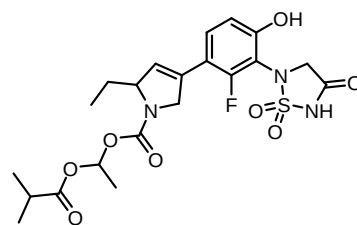
[189] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de



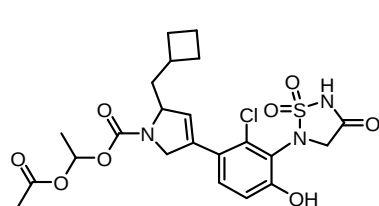
,



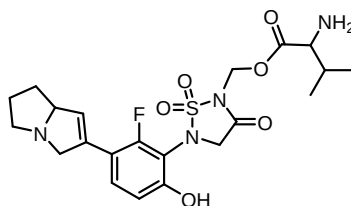
,



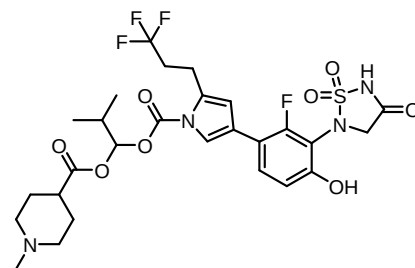
,



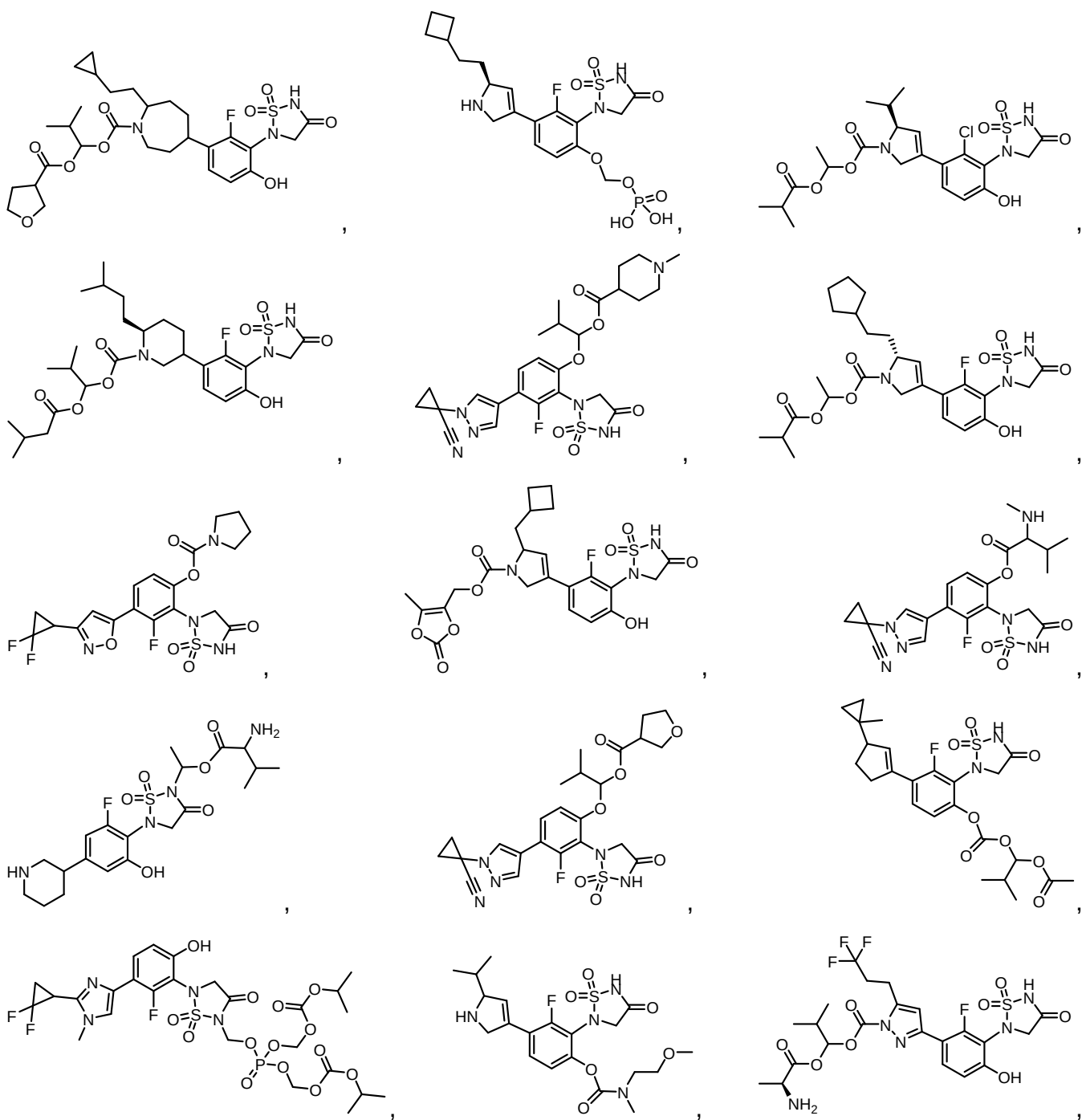
,



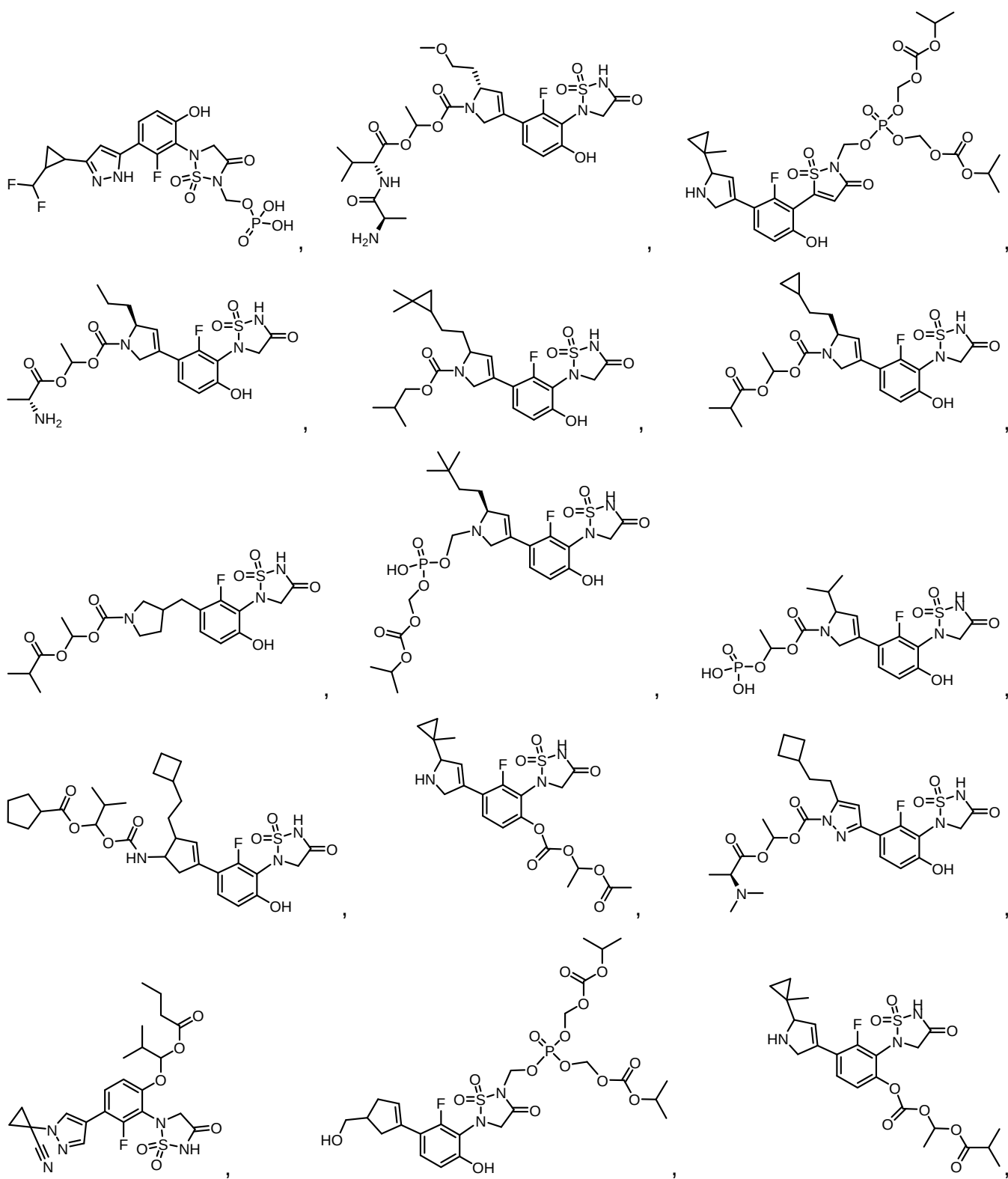
,

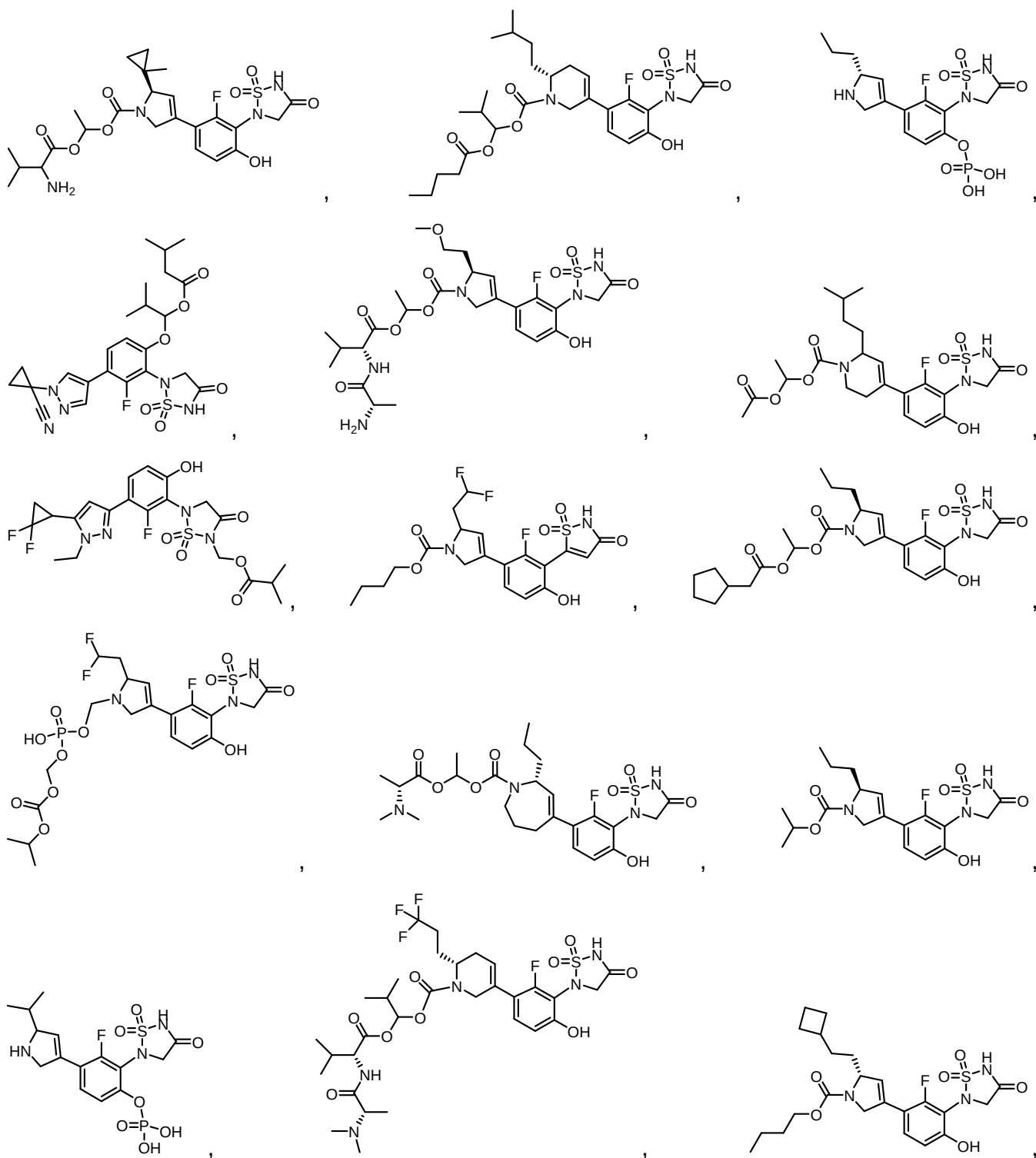


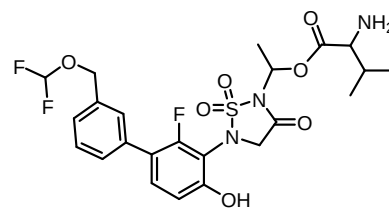
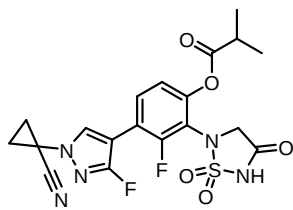
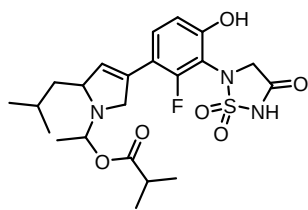
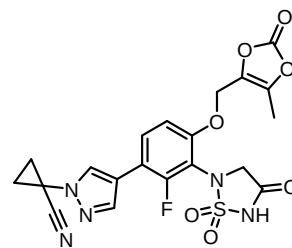
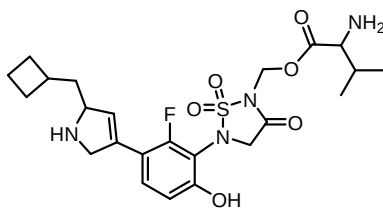
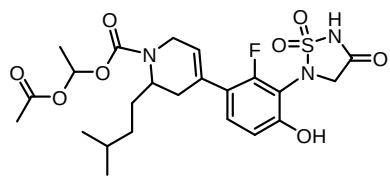
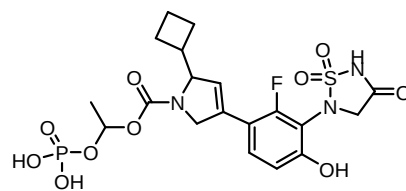
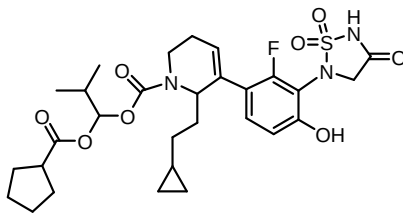
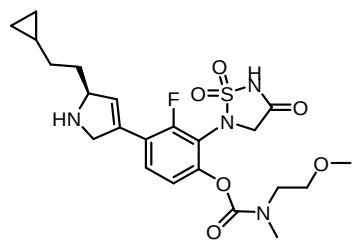
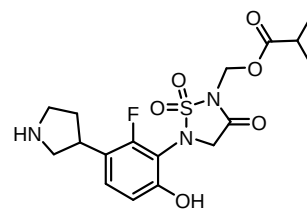
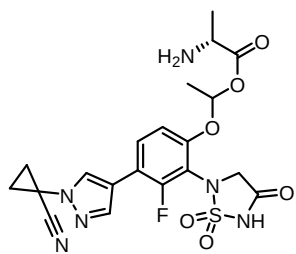
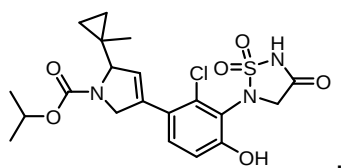
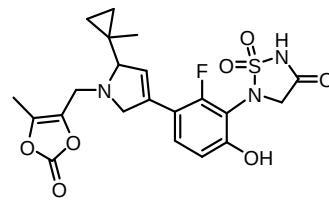
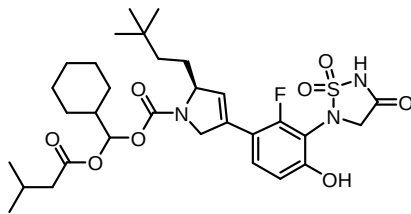
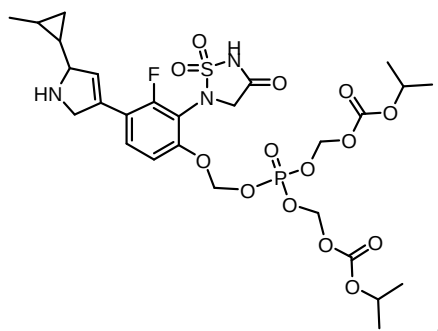
,





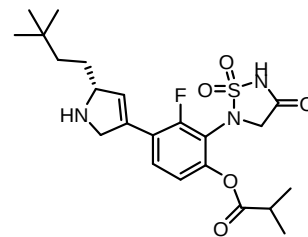
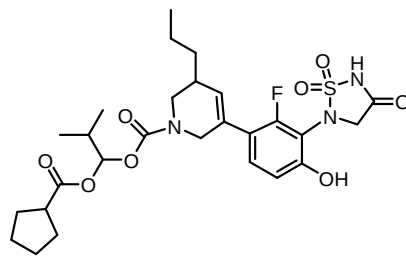
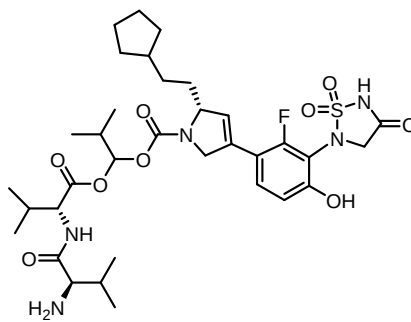
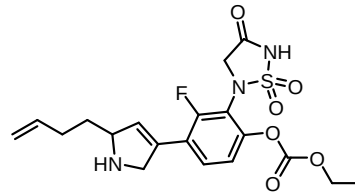
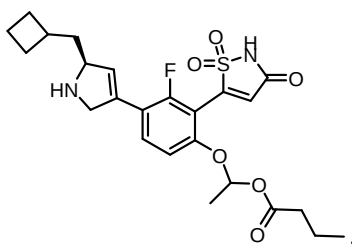
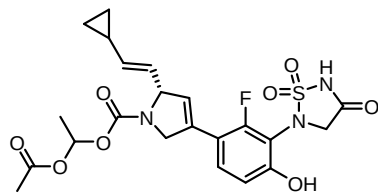
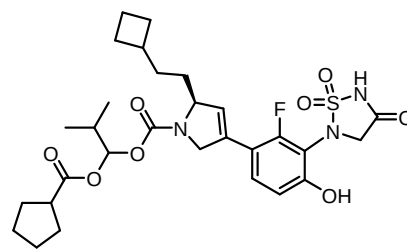
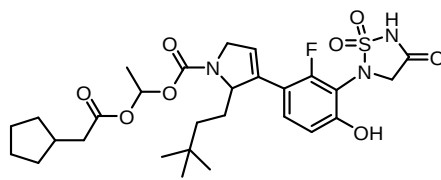
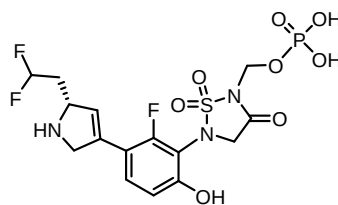
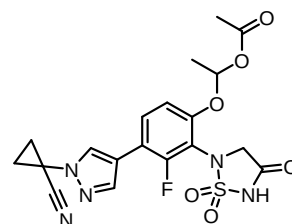
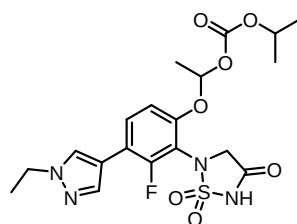
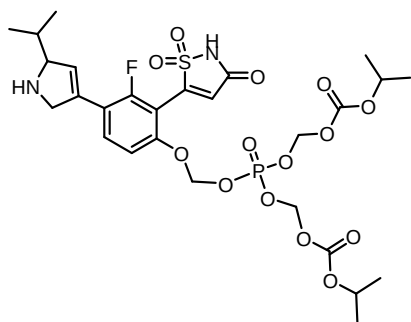
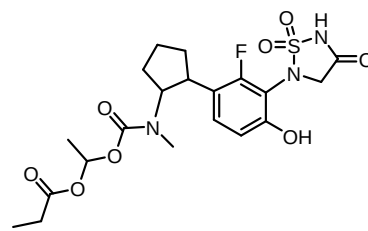
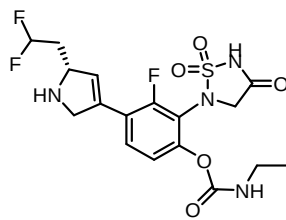
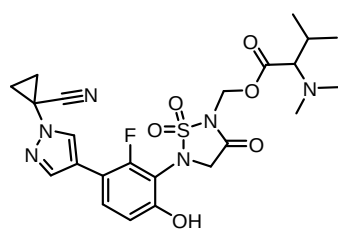


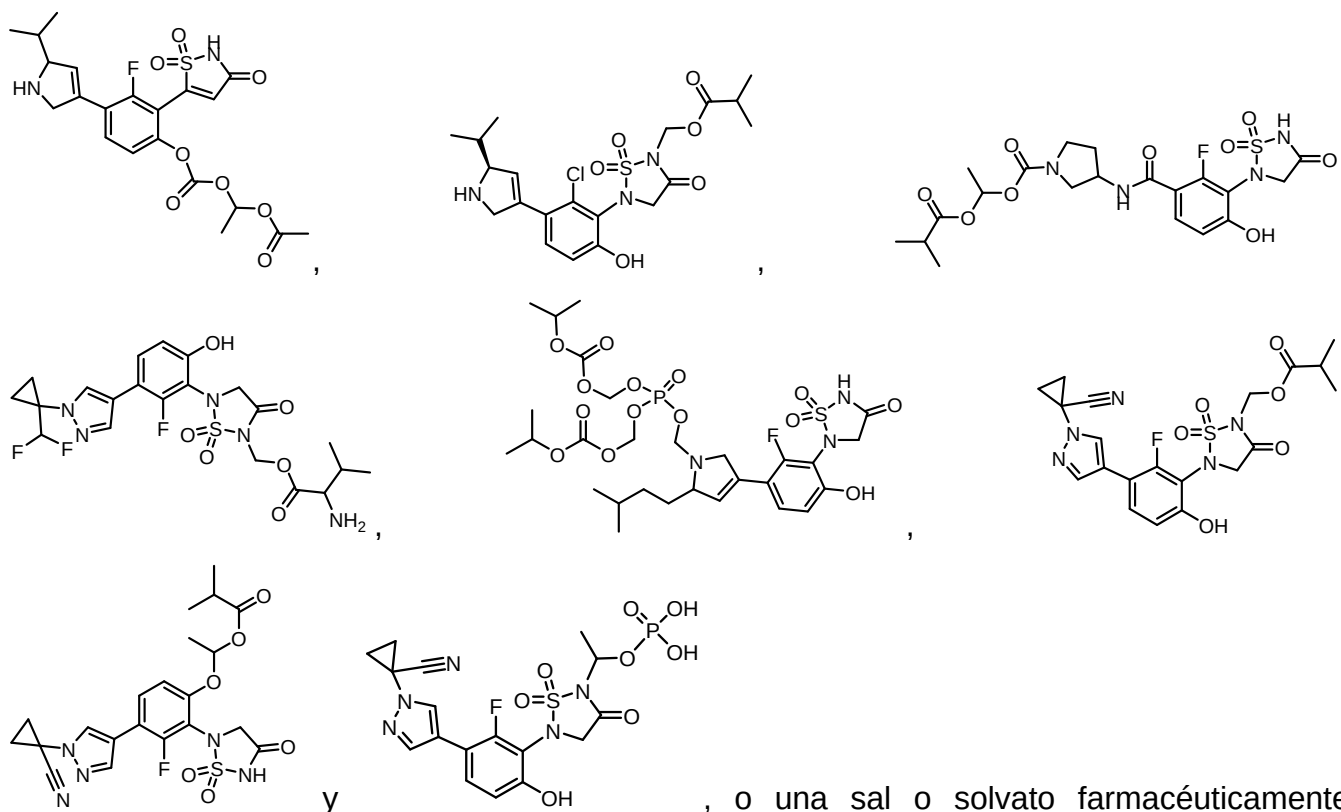












, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

- 5 **[190]** Los inhibidores de PTPN2 de molécula pequeña adecuados para su uso en los métodos en cuestión, incluida la potenciación de la inmunidad de un sujeto, incluyen compuestos de Fórmula (I), que abarca el Compuesto B; Fórmula (I-1); Fórmula (II); Fórmula (II-1); Fórmula (II-a); Fórmula (II-a1); Fórmula (III), que abarca el Compuesto A; Fórmula (III-1); Fórmula (IV); y Fórmula (IV-1). Los ejemplos de inhibidores de PTPN2 de molécula pequeña incluyen, entre
- 10 otros, compuestos seleccionados de la Tabla 1 (incluidos el Compuesto A y el Compuesto B), o una sal o solvato de estos. También se proporcionan en el presente documento derivados de compuestos de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), incluidos profármacos y metabolitos de estos, que pueden exhibir características distintas y deseables en relación con el compuesto original, tales como potencia in vitro mejorada, potencia in vivo,
- 15 propiedades farmacocinéticas y/o biodisponibilidad oral.

[191] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1) se proporciona como un estereoisómero sustancialmente puro. En algunas modalidades, el estereoisómero se proporciona en al menos un 80 % de exceso

enantiomérico, tal como al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos 99 %, o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico.

[192] Cada enantiómero de un compuesto descrito en el presente documento puede exhibir características distintas y deseables en comparación con el enantiómero opuesto, tales como potencia in vitro mejorada, potencia in vivo, propiedades farmacocinéticas y/o biodisponibilidad oral. Por ejemplo, un enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (III) o (III-1) que abarca cualquier subestructura proporcionada en el párrafo [160], puede inhibir PTPN2 más potentemente que el otro enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1) que abarca cualquier subestructura proporcionada en el párrafo [161], cuando se evalúa según el ensayo de actividad de la fosfatasa descrito en el Ejemplo 2. En algunas modalidades, un enantiómero inhibe PTPN2 al menos 1,1 veces más potente que el otro enantiómero, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces más potente. Un enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (III) o (III-1), puede inhibir PTP1B más potentemente que el otro enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1), cuando se evalúa según la ensayo de actividad de la fosfatasa descrito en el Ejemplo 2. En algunas modalidades, un enantiómero inhibe PTP1B al menos 1,1 veces más potentemente que el otro enantiómero, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces, o al menos 2,5 veces más potentemente. Un enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (III) o (III-1), puede exhibir mayor potencia celular (EC_{50}) que el otro enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1), cuando se evalúa en un ensayo de CD8 pSTAT1, pSTAT5 o CD25 de ratón. En algunas modalidades, un enantiómero exhibe una EC_{50} de CD8 pSTAT1, pSTAT5 o CD25 de ratón al menos 1,1 veces menor que el otro enantiómero, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 -veces, o al menos 2,5 veces menor. Un enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1), puede exhibir una mayor biodisponibilidad oral en ratones que el otro enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (III) o (III-1). En algunas modalidades, un enantiómero exhibe una biodisponibilidad oral en ratones al menos 1,1 veces mayor que el otro enantiómero, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces mayor. Un enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula

(III) o (III-1), puede inhibir PTPN2 y PTP1B más potentemente, mientras que el otro enantiómero, tal como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1), puede exhibir mayor biodisponibilidad oral. En algunas modalidades, un enantiómero, como un compuesto de Fórmula (IV) o (IV-1), inhibe PTPN2 y PTP1B más potentemente, mientras que el otro enantiómero, como un compuesto de Fórmula (III) o (III-1), puede exhibir una mayor biodisponibilidad oral.

[193] De manera similar, cada enantiómero de un compuesto descrito en el presente documento puede exhibir características distintas y deseables en comparación con una mezcla racémica del compuesto, tales como potencia in vitro favorable, potencia in vivo, propiedades PK y/o biodisponibilidad oral. Por ejemplo, un enantiómero de un compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), puede inhibir PTPN2 más potentemente que una mezcla racémica del compuesto cuando se evalúa según el ensayo de actividad de la fosfatasa descrito en el Ejemplo 2. En algunas modalidades, un enantiómero de un compuesto inhibe PTPN2 al menos 1,1 veces más potentemente que una mezcla racémica del compuesto, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces más potentemente. Un enantiómero de un compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), puede inhibir PTP1B más potentemente que una mezcla racémica del compuesto cuando se evalúa según el ensayo de actividad de la fosfatasa descrito en el Ejemplo 2. En algunas modalidades, un enantiómero de un compuesto inhibe PTP1B al menos 1,1 veces más potentemente que una mezcla racémica del compuesto, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces más potentemente. Un enantiómero de un compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), puede exhibir mayor potencia celular (EC_{50}) que una mezcla racémica del compuesto cuando se evalúa en un ensayo de CD8 pSTAT1, pSTAT5 o CD25 de ratón. En algunas modalidades, un enantiómero de un compuesto presenta una EC_{50} de CD8 pSTAT1, pSTAT5 o CD25 de ratón al menos 1,1 veces menor que una mezcla racémica del compuesto, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces menor. Un enantiómero de un compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (III), (III-1), (IV) o (IV-1), puede presentar una mayor biodisponibilidad oral en ratones que una mezcla racémica del compuesto. En algunas modalidades, un

enantiómero de un compuesto exhibe una biodisponibilidad oral en ratones al menos 1,1 veces mayor que una mezcla racémica del compuesto, tal como al menos 1,2 veces, 1,3 veces, 1,4 veces, 1,5 veces, 2,0 veces o al menos 2,5 veces mayor.

[194] En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1) es un profármaco que se convierte en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo. En algunas modalidades, el profármaco muestra una mayor lipofilicidad en comparación con el compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco descrito en el presente documento puede presentar un aumento de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o al menos 200 % en lipofilicidad con respecto a la lipofilicidad del compuesto activo. En algunas modalidades, el profármaco muestra una estabilidad mejorada (por ejemplo, al reducir el metabolismo de primer paso intestinal) en relación con el compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco descrito en el presente documento puede presentar un aumento de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o al menos 200 % de estabilidad con respecto a la estabilidad del compuesto activo. En algunas modalidades, el profármaco muestra una mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco descrito en el presente documento puede presentar un aumento de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o al menos 200 % en solubilidad con respecto a la solubilidad del compuesto activo. En algunas modalidades, una dosis oral del profármaco en un sujeto (por ejemplo, rata) produce un aumento del AUC del compuesto activo con respecto a una dosis equivalente del compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco descrito en el presente documento puede producir un aumento de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o al menos 200 % en AUC con respecto al AUC del compuesto activo. En algunas modalidades, el profármaco muestra un aumento de biodisponibilidad oral en un sujeto (por ejemplo, rata) con respecto a una dosis equivalente del compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco descrito en el presente documento puede presentar un aumento de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %

o al menos 200 % en biodisponibilidad oral en un sujeto (por ejemplo, rata) con respecto a la biodisponibilidad oral del compuesto activo. En algunas modalidades, el aumento del AUC y el aumento de la biodisponibilidad oral observados en ratas para el profármaco se mantienen en todas las especies, tales como ratones, ratas, perros, monos o seres humanos, de una manera dependiente de la dosis.

[195] 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.

[196] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas o ácidos inorgánicos u orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, dichas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado y aislando la sal así formada.

[197] 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.

[198] 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.

- 5 **[199]** En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula D- L^{DE} -E en donde:

D es una forma monovalente de un compuesto descrito en el presente documento;

L^{DE} es un enlazador covalente unido a D y E; y

E es una forma monovalente de un potenciador de la degradación.

- 10 **[200]** Un "potenciador de la 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 algunas modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína
- 15 ubiquitina ligasa E3 o un complejo proteico que comprende una proteína ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una enzima conjugadora de ubiquitina E2. En algunas 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.

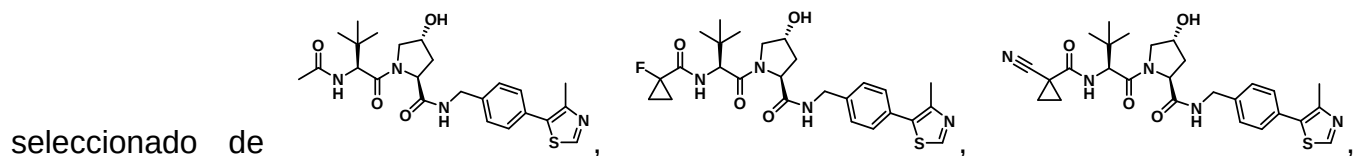
- 20 **[201]** En algunas modalidades, el potenciador de la degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/elBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1,
- 25 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),
- 30 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. En algunas 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. En algunas 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.
- [202]** En algunas 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, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad para cualquier propósito.
- [203]** En algunas modalidades, L^{DE} es $-L^{DE1}-L^{DE2}-L^{DE3}-L^{DE4}-L^{DE5}-$; L^{DE1} , L^{DE2} , L^{DE3} , L^{DE4} y L^{DE5} son independientemente un enlace, $-O-$, $-N(R^{12})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-N(R^{12})S(O)-$, $-N(R^{12})S(O)_2-$, alquileo C_{1-6} , $(-O-\text{alquilo } C_{1-6})_Z-$, $(-\text{alquilo } C_{1-6}-O)_Z-$, alquilenilo C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , haloalquileo C_{1-6} , cicloalquileo C_{3-12} , heterocicloalquileo C_{1-11} , arileno C_{6-12} o

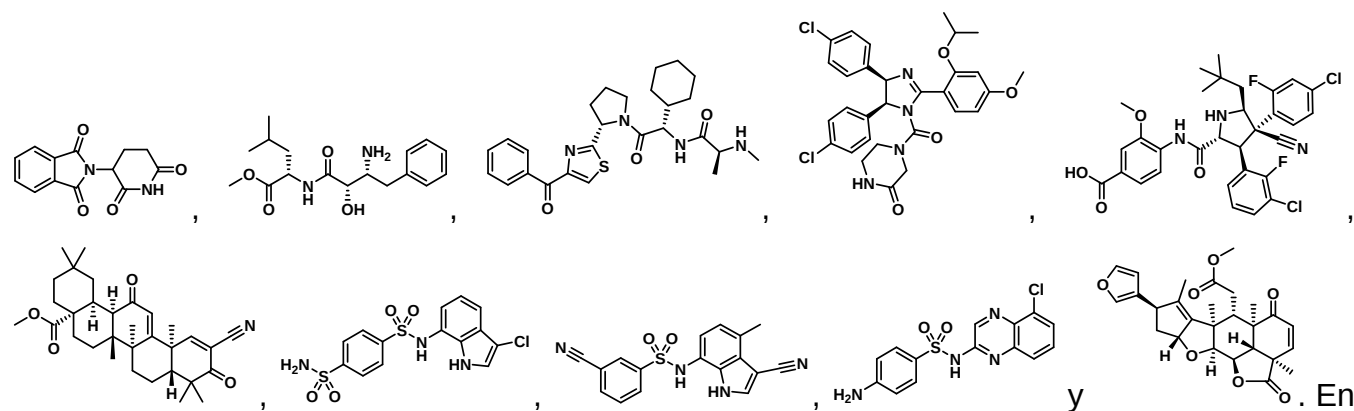
heteroarileno C_{1-11} , en donde alquileo C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , haloalquileo C_{1-6} , cicloalquileo C_{3-12} , heterocicloalquileo C_{1-11} , arileno C_{6-12} o heteroarileno C_{1-11} están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R^{20} ; y en donde cada alquilo C_{1-6} de $(-O\text{-alquilo } C_{1-6})_z$ y $(\text{-alquilo } C_{1-6}\text{-O})_z$ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{20} ; y

5 z es independientemente un número entero de 0 a 10.

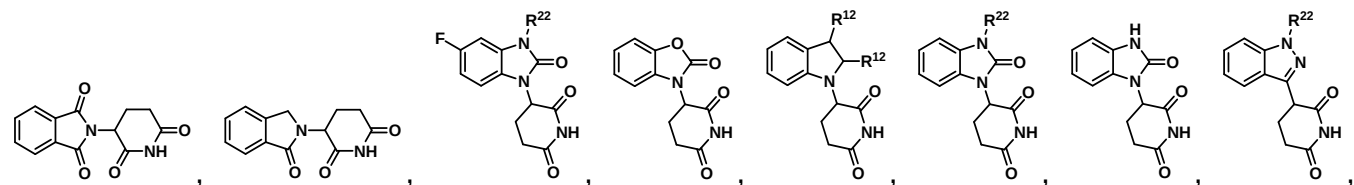
[204] En algunas modalidades, L^{DE} es $(-O\text{-}C_2\text{alquil})_z$ y z es un número entero de 1 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $(-C_2\text{alquil-O-})_z$ y z es un número entero de 1 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(CH_2)_{zz1}L^{DE2}(CH_2O)_{zz2}-$, en donde L^{DE2} es un enlace, un heterociclono de 5 o 6 miembros, fenileno, -alquinileno C_{2-4} , $-SO_2-$ o $-NH-$; y $zz1$ y $zz2$ son independientemente un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es $-(CH_2)_{zz1}(CH_2O)_{zz2}-$, en donde cada $zz1$ y $zz2$ es independientemente un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, L^{DE} es un enlazador de PEG (por ejemplo, un enlazador divalente de 1 a 10 subunidades de etilenglicol). En algunas modalidades, E es una forma monovalente de un compuesto

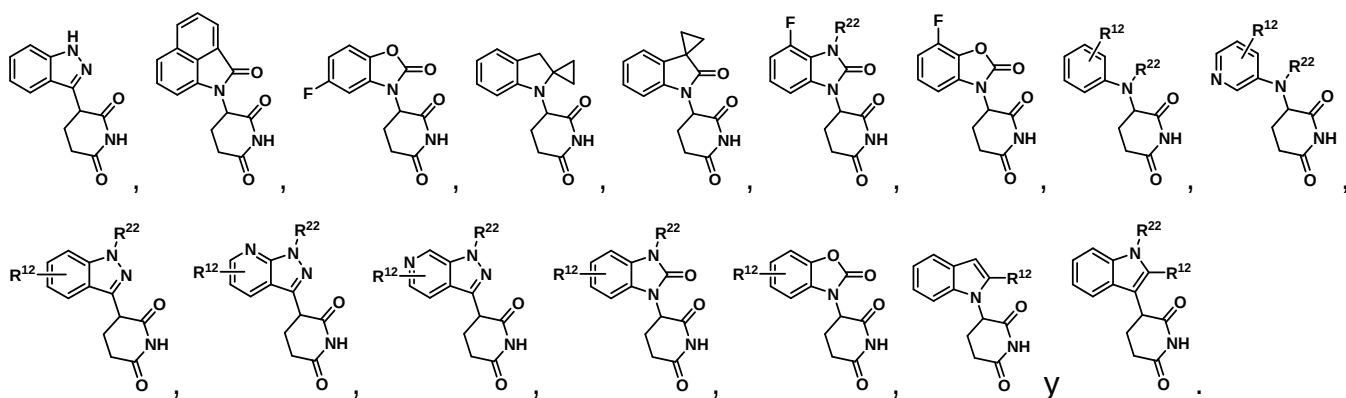


15

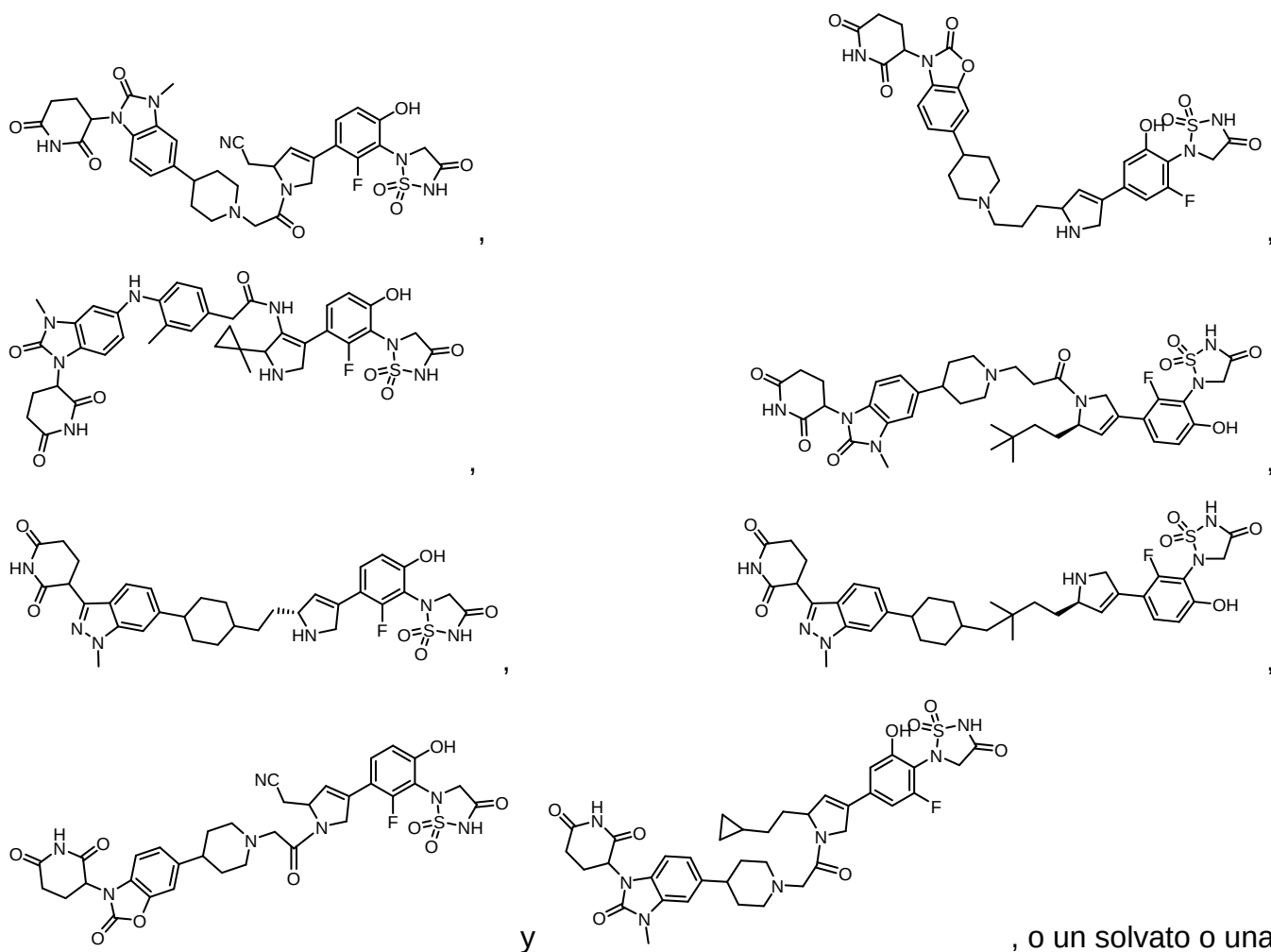


algunas modalidades, E es una forma monovalente de un compuesto seleccionado de





[205] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula D-L^{DE}-E se selecciona de:



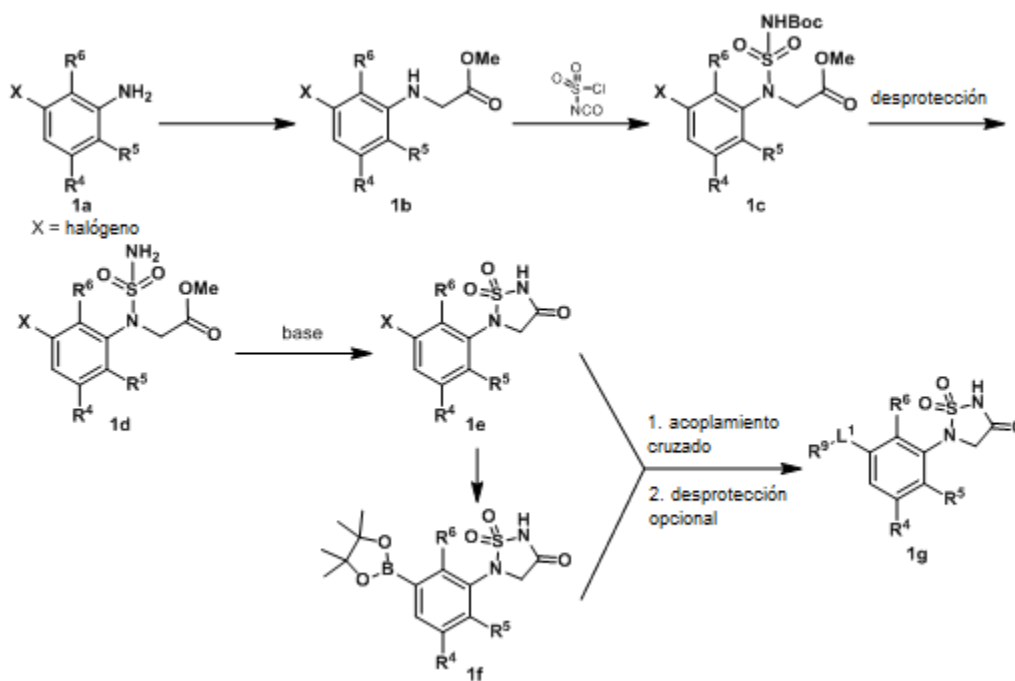
[206] Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden sintetizar según uno o más esquemas ilustrativos del presente documento y/o técnicas conocidas en la

técnica. Los materiales utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos sintéticos generalmente conocidos en la técnica. Estos esquemas no se limitan a los compuestos enumerados en los ejemplos ni a ningún sustituyente particular, los cuales se emplean con fines ilustrativos. Aunque se describen y se representan varios pasos en los **Esquemas 1-8**, en algunos casos los pasos pueden llevarse a cabo en un orden diferente al que se muestra en los **Esquemas 1-8**. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y se sugerirán a un experto en la técnica que haya hecho referencia a la presente divulgación. Las numeraciones o grupos R en cada esquema normalmente tienen los mismos significados que los definidos en otra parte del presente documento, a menos que se indique lo contrario.

[207] A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un rango de temperatura de -10 °C a 200 °C. Además, salvo que se especifique lo contrario, se pretende que los tiempos y condiciones de reacción sean aproximados, por ejemplo, que tengan lugar aproximadamente a presión atmosférica dentro de un rango de temperatura de alrededor de -10 °C a alrededor de 110 °C durante un período de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas; las reacciones que se dejaron transcurrir durante la noche duraron en promedio un período de alrededor de 16 horas.

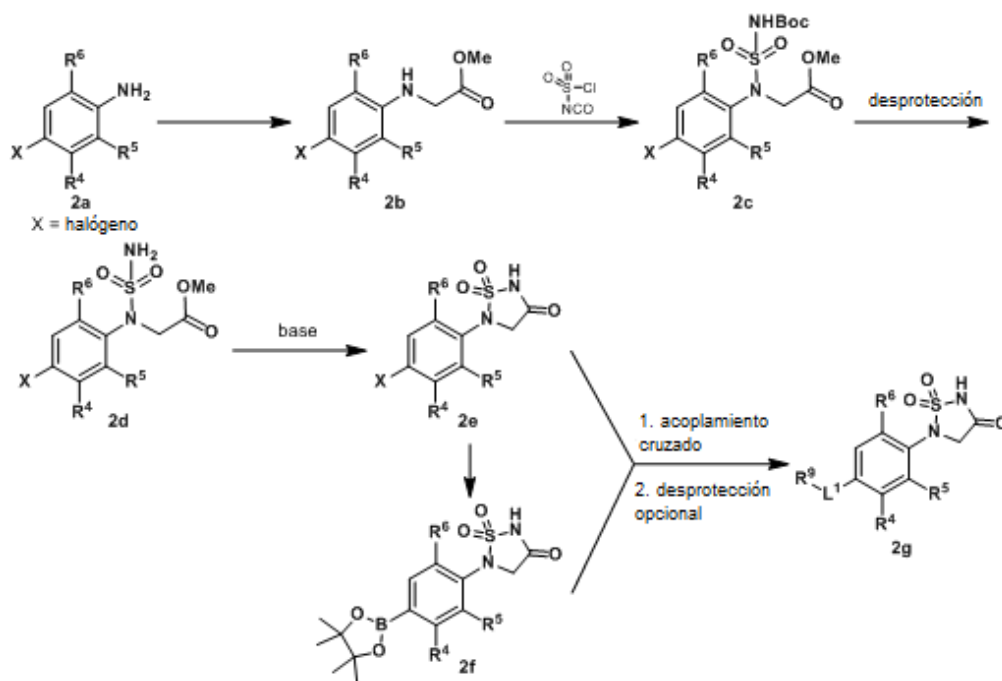
[208] En general, los compuestos de la divulgación se pueden preparar mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1



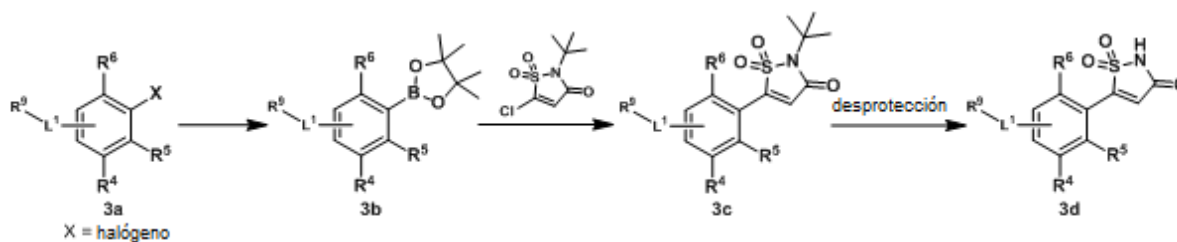
[209] En algunas modalidades, se puede preparar un compuesto de Fórmula **1g** según el **Esquema 1**. Por ejemplo, la alquilación de la anilina **1a** puede proporcionar **1b**. La adición de cloruro sulfurisocianátido y un paso de desprotección posterior pueden producir la sulfamida **1d**, que puede someterse a una ciclación en condiciones básicas para dar **1e**. El haluro **2e** se puede usar directamente en una reacción de acoplamiento cruzado, como un acoplamiento de Negishi (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{ZnBr}$), un acoplamiento de Kumada (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{MgCl}$), una reacción de Stille (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{SnBu}_3$) o una reacción de Suzuki (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{B}(\text{OH})_2$) y opcionalmente una o más manipulaciones de grupos protectores, para proporcionar un compuesto de Fórmula **1g**. Alternativamente, el haluro **1e** se puede convertir primero en un derivado de organoboro adecuado seguido de una etapa de desprotección opcional para producir **1f**, luego se instala R^9L^1 mediante una reacción de Suzuki seguido de una o más manipulaciones opcionales del grupo protector para proporcionar un compuesto de Fórmula **1g**.

Esquema 2



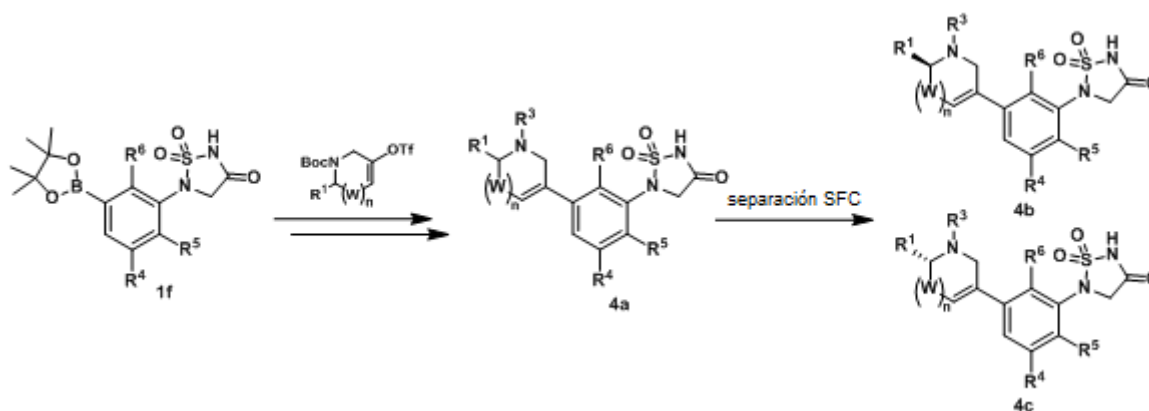
[210] De manera similar, se puede preparar un compuesto de Fórmula **2g** según el **Esquema 2**. Por ejemplo, la alquilación de la anilina **2a** puede proporcionar **2b**. La adición de cloruro sulfurisocianátido y un paso de desprotección posterior pueden producir la sulfamida **2d**, que puede someterse a una ciclación en condiciones básicas para dar **2e**. El haluro **2e** se puede usar directamente en una reacción de acoplamiento cruzado, como un acoplamiento de Negishi (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{ZnBr}$), un acoplamiento de Kumada (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{MgCl}$), una reacción de Stille (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{SnBu}_3$) o una reacción de Suzuki (por ejemplo, usando $\text{R}^9\text{L}^1\text{B}(\text{OH})_2$) y opcionalmente una o más manipulaciones de grupos protectores, para proporcionar un compuesto de Fórmula **2g**. Alternativamente, el haluro **2e** se puede convertir primero en un derivado de organoboro adecuado seguido de una etapa de desprotección opcional para producir **2f**, luego se instala R^9L^1 mediante una reacción de Suzuki seguido de una o más manipulaciones opcionales del grupo protector para proporcionar un compuesto de Fórmula **2g**.

Esquema 3



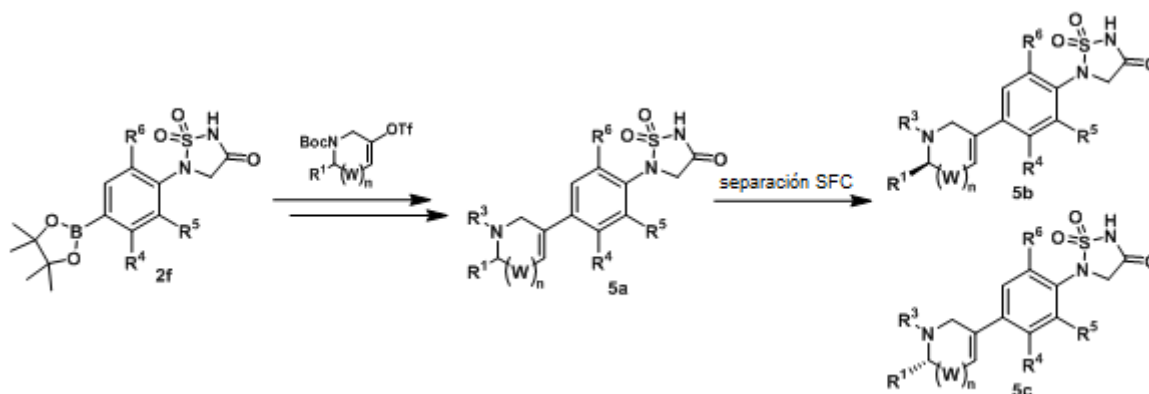
[211] En algunas modalidades, se puede preparar un compuesto de Fórmula **3d** según el **Esquema 3**. Por ejemplo, la conversión del haluro de arilo **3a** en dioxoborolano **3b** puede ir seguida de una reacción de Suzuki con 1,1-dióxido de 2-(terc-butil)-5-cloroisotiazol-3(2H)-ona para proporcionar **3c**. Un paso de desprotección puede revelar un compuesto de Fórmula **3d**.

Esquema 4



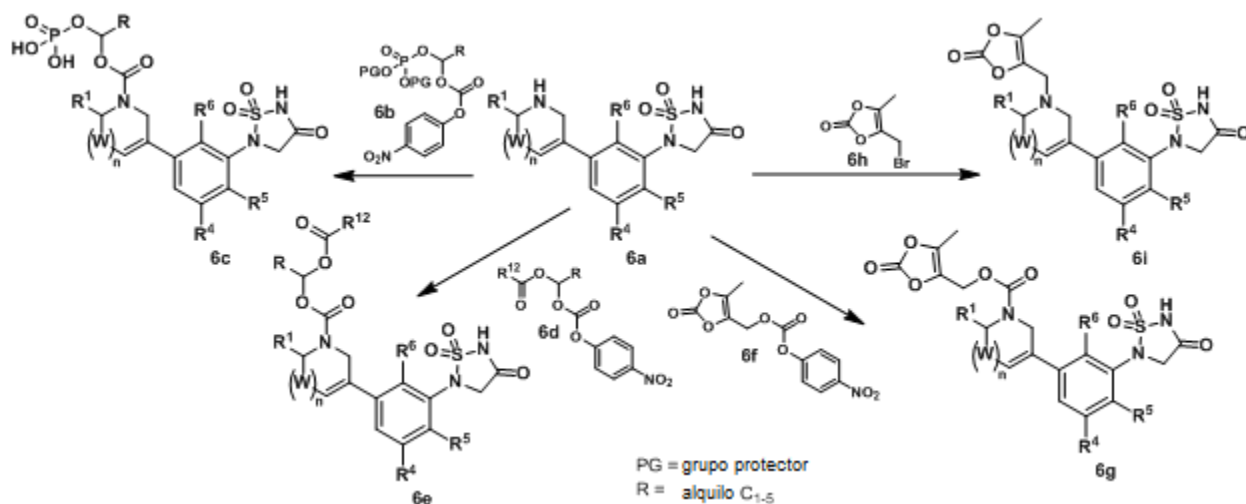
[212] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula **4b** y **4c** se pueden preparar según el **Esquema 4**. Por ejemplo, una reacción de Suzuki con **1f** y un triflato adecuado puede ir seguida de una o más manipulaciones del grupo protector y, opcionalmente, una o más reacciones de acoplamiento, para proporcionar **4a**. Puede usarse la separación quiral, tal como la separación SFC, para separar los dos enantiómeros (**4b** y **4c**).

Esquema 5



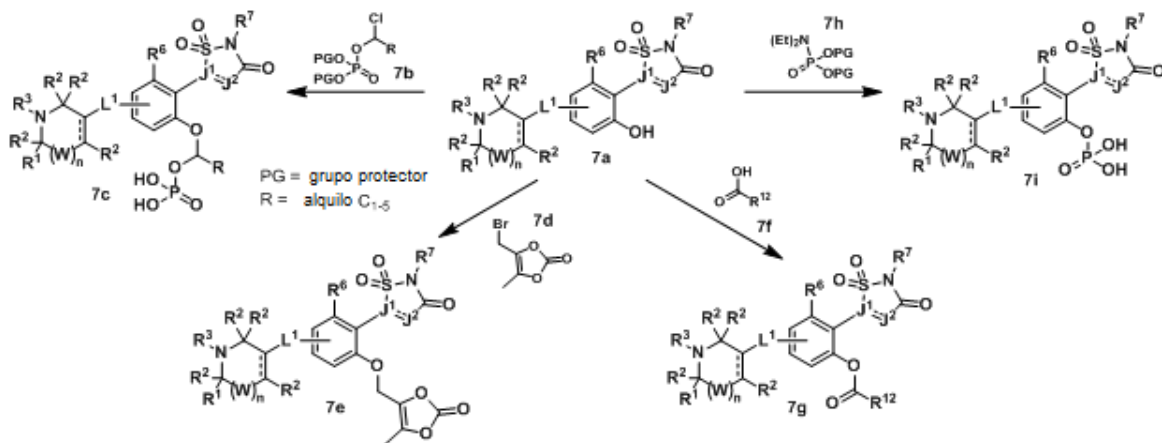
[213] De manera similar, los compuestos de Fórmula **5b** y **5c** se pueden preparar según el **Esquema 5**. Por ejemplo, una reacción de Suzuki con **2f** y un triflato adecuado puede ir seguida de una o más manipulaciones del grupo protector y, opcionalmente, una o más reacciones de acoplamiento, para proporcionar **5a**. Puede usarse la separación quiral, tal como la separación SFC, para separar los dos enantiómeros (**5b** y **5c**).

Esquema 6



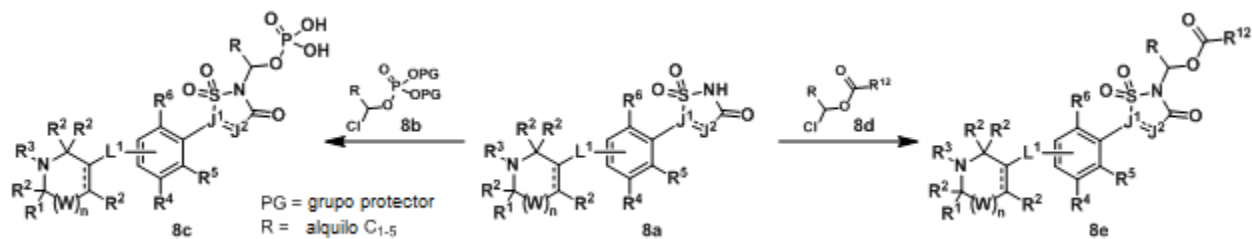
[214] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula **6c**, **6e**, **6g** y **6i** se pueden preparar según el **Esquema 6**. Por ejemplo, la amina **6a** puede tratarse con una base y un derivado de 4-nitrofenoxycarbonilo adecuado, tal como **6b**, **6d** o **6f**, y opcionalmente someterse a una o más manipulaciones de grupos protectores para proporcionar los carbamatos **6c**, **6e** y **6g**, respectivamente. Alternativamente, la amina **6a** se puede hacer reaccionar con bromuro de alquilo **6h** en presencia de una base adecuada, seguido opcionalmente de una o más manipulaciones del grupo protector, para proporcionar un compuesto de Fórmula **6i**.

Esquema 7



[215] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula **7c**, **7e**, **7g** y **7i** se pueden preparar según el **Esquema 7**. Por ejemplo, el fenol **7a** puede tratarse con una base y un haluro de alquilo adecuado, tal como **7b** o **7d**, y opcionalmente someterse a una o más manipulaciones de grupos protectores para proporcionar los éteres **7c** y **7e**, respectivamente. Alternativamente, el fenol **7a** puede sufrir una reacción de esterificación con ácido carboxílico **7f** y, opcionalmente, una o más manipulaciones de grupos protectores, para producir **7g**. El ácido fosónico **7i** se puede preparar acoplando fenol **7a** con **7h**, seguido de una o más manipulaciones del grupo protector.

Esquema 8



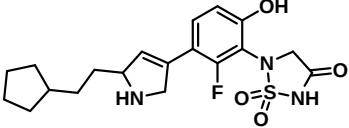
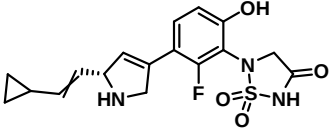
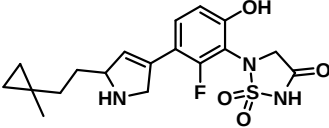
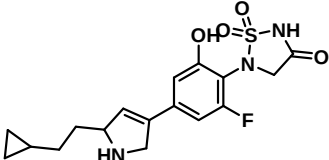
[216] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula **8c** y **8e** se pueden preparar según el **Esquema 8**. Por ejemplo, **8a** puede tratarse con una base y un haluro de alquilo adecuado, tal como **8b** u **8d**, y opcionalmente someterse a una o más manipulaciones de grupos protectores para proporcionar un compuesto de Fórmula **8c** u **8e**, respectivamente.

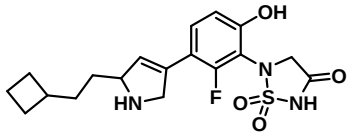
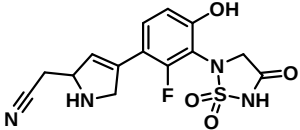
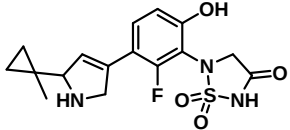
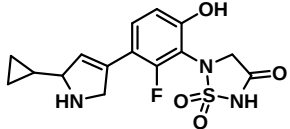
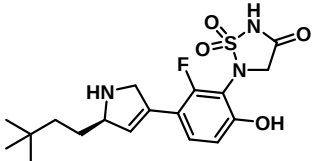
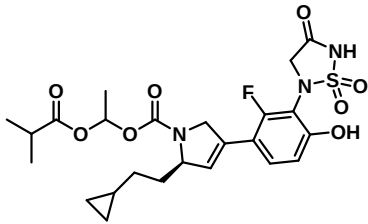
[217] En algunas modalidades, un compuesto de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de una fórmula dada en la **Tabla 1**, se sintetizó de acuerdo con una de las rutas

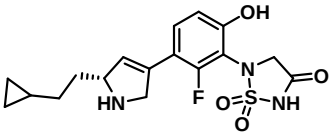
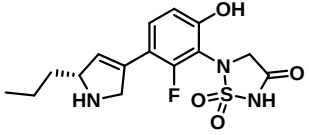
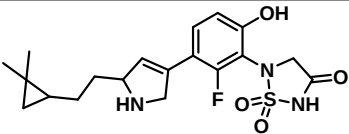
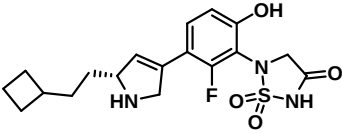
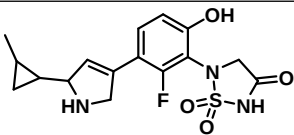
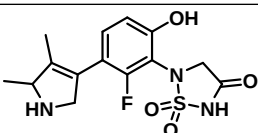
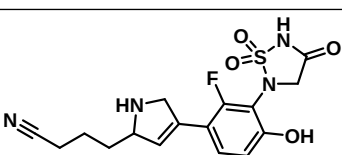
generales descritas en los **Esquemas 1-8**, **Ejemplos 1a-1r**, o mediante métodos generalmente conocidos. en el arte. En algunas modalidades, los ejemplos de compuestos pueden incluir, entre otros, un compuesto seleccionado de la **Tabla 1**, o una sal o solvato de este.

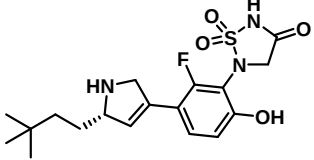
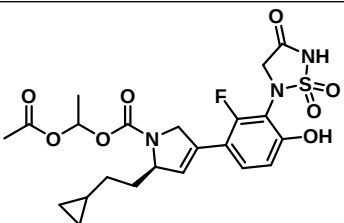
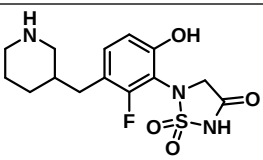
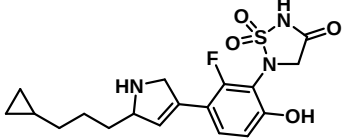
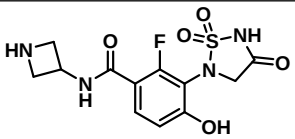
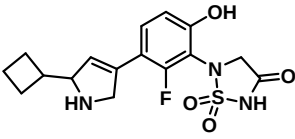
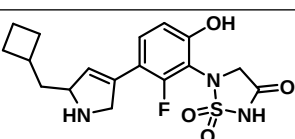
5

Tabla 1

N.º	Estructura	Nombre químico	[M-H] ⁻
101		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclopentiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	408,3
102		1,1-dióxido de (R,E)-5-(3-(5-(2-ciclopropilvinil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona o 1,1-dióxido de (R,Z)-5-(3-(5-(2-ciclopropilvinil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	378,0
103		1,1-dióxido de 5-(3-(azetidin-3-ilmetil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	314,1
104		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3-(5-(2-(1-metilciclopropil)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,1
105		1,1-dióxido de 5-(4-(5-(2-ciclopropiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,3

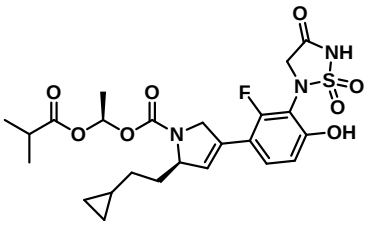
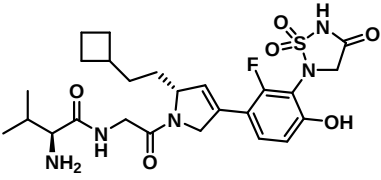
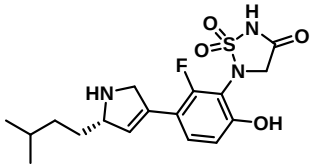
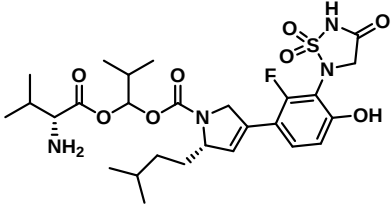
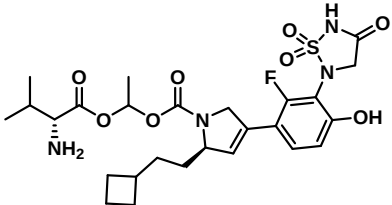
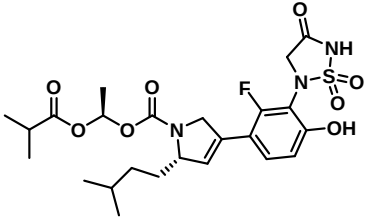
106		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,3
107		2-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)acetonitrilo	353,1 [M+H] ⁺
108		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(1-metilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,1
109		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	354,0 [M+H] ⁺
110		1,1-dióxido de (R)-5-(3-(5-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	398,1 [M+H] ⁺
111		(2R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-(isobutiriloxi)etilo	538,2
112		1,1-dióxido de 5-(3-(2-aminociclopentil)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	329,9 [M+H] ⁺

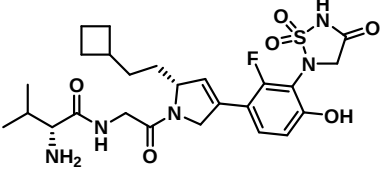
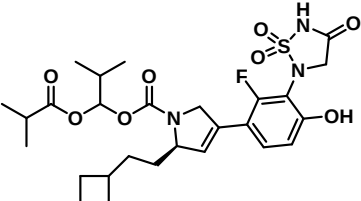
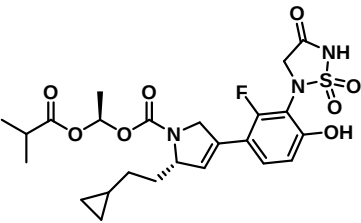
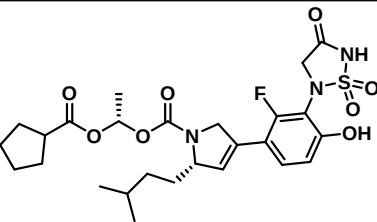
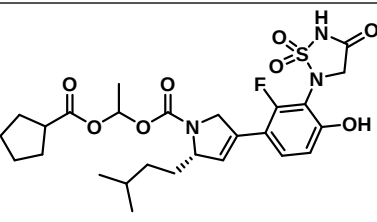
113		1,1-dióxido de (R)-5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,0 [M+H] ⁺
114		1,1-dióxido de (R)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	356,1
115		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(2-(2,2-dimetilciclopropil)etil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	408,1
116		1,1-dióxido de (R)-5-(3-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,1
117		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(2-metilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,3
118		1,1-dióxido de 5-(3-(4,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	340,0
119		4-(4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)butanonitrilo	379,1

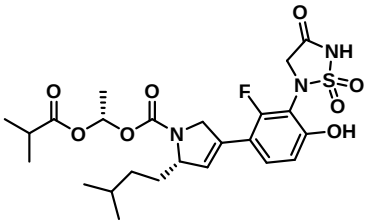
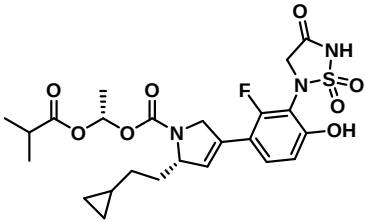
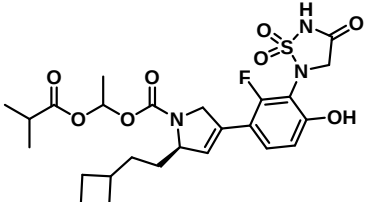
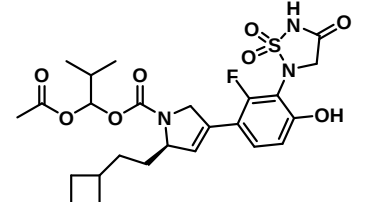
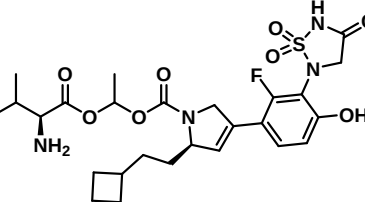
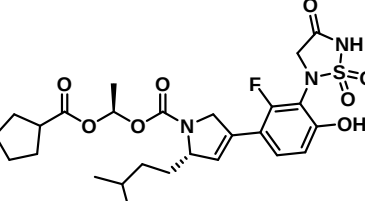
120		1,1-dióxido de (S)-5-(3-(5-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	398,1 [M+H] ⁺
121		(2R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-acetoxietilo	510,2
122		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxil-3-(piperidin-3-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	342,1
123		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(3-ciclopropilpropil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	396,1 [M+H] ⁺
124		N-(azetidin-3-il)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxibenzamida	343,1
125		1,1-dióxido de 5-(3-(5-ciclobutil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	366,1
126		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(ciclobutilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	380,2

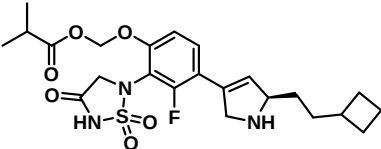
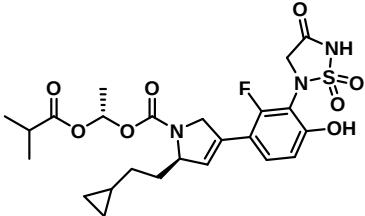
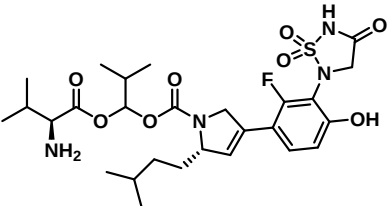
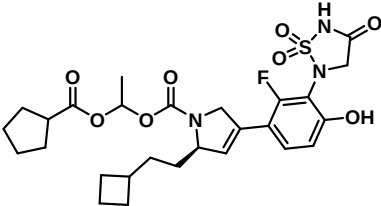
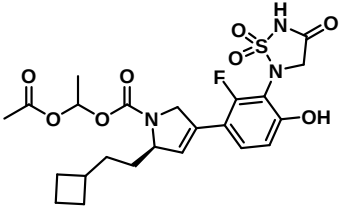
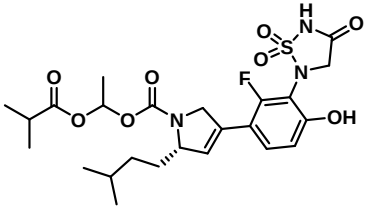
127		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	342,1
128		1,1-dióxido de 5-(4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	314,0 [M+H] ⁺
129		1,1-dióxido de (S)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	356,0
130		1,1-dióxido de (S)-5-(3-(5-(2-ciclopropiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,0 [M+H] ⁺
131		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(3-(hidroximetil)ciclopent-1-en-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,1
132		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	326,0
133		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(3,3,3-trifluoropropil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidina-3-ona	410,1 [M+H] ⁺
134		1,1-dióxido de (S)-5-(3-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	394,1

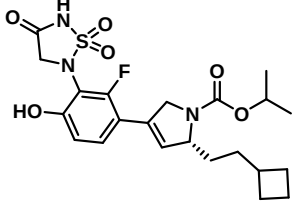
135		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)ciclopent-1-en-1-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	341,1
136		3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxi-N-(pirrolidin-3-il)benzamida	357,2
137		1,1-dióxido de 5-(3-(5-(4,4-difluorobutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	406,0 [M+H] ⁺
138		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(piperidin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	328,1
139		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2,3,5,7a-tetrahidro-1H-pirrolizin-6-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	352,1
140		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(pirrolidin-3-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	328,1
141		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	330,2 [M+H] ⁺
142		1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	330,3

143		(R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (R)-1-(isobutiriloxi)etilo	538,2
144		(S)-2-amino-N-(2-((R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-3-metilbutanamida	550,2
145		1,1-dióxido de (S)-5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	382,1
146		(2S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((D-valil)oxi)-2-metilpropilo	597,2
147		(2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((D-valil)oxi)etilo	581,2
148		(S)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (R)-1-(isobutiriloxi)etilo	540,2

149		(R)-2-amino-N-(2-((R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-3-metilbutanamida	550,2
150		(2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-(isobutiriloxi)-2-metilpropilo	580,2
151		(S)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (R)-1-(isobutiriloxi)etilo	538,1
152		(S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etilo	566,2
153		(2S)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etilo	566,2

154		(S)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenilo)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-(isobutiriloxi)etilo	540,2
155		(S)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il) 2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-(isobutiriloxi)etilo	538,1
156		1-(isobutiriloxi)etil (2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato	552,3
157		1-acetoxi-2-metilpropil (2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato	552,2
158		(2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((L-valil)oxi)etilo	581,2
159		(R)-1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etil (S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato	566,2

160		isobutirato de (R)-(4-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-fluorofenoxi)metilo	494,2
161		(R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-(isobutiriloxi)etilo	538,2
162		(2S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((L-valil)oxi)-2-metilpropilo	597,2
163		(2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etilo	578,4
164		(2R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-acetoxietilo	524,3
165		(2S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-(isobutiriloxi)etilo	540,2

166		(R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenilo)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo	480,3
-----	---	--	-------

Los compuestos de la Tabla 1 se representan con enlaces acuñaados planos, en forma de cuña y/o de trazo discontinuo. Se entiende que los compuestos representados en la Tabla 1 abarcan todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la Tabla 1.

[218] Se entenderá que diferentes aspectos de la divulgación pueden apreciarse individualmente, colectivamente o en combinación entre sí. Varios aspectos descritos en el presente documento se pueden aplicar a cualquiera de las aplicaciones particulares descritas en el presente documento. Las composiciones de materia, incluidos los compuestos de cualquier fórmula divulgados en la sección de compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en la sección de métodos, incluidos los métodos de uso y producción divulgados en el presente documento, o viceversa.

Métodos

[219] Los compuestos descritos en la presente que exhiben actividad anti-PTPN2 incorporan una variedad de utilidades terapéuticas. En un aspecto, un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1) pueden administrarse a un sujeto que lo necesite para tratar el cáncer. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 sujeto se administra de manera sistémica, local y/o transitoria (incluso intermitentemente) al sujeto que lo necesita para tratar uno o más tipos de cáncer, incluyendo 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 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, entre otras, 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, entre otros, un agente quimioterapéutico, un agente radiactivo, un agente de molécula pequeña dirigido a un marcador tumoral (p. ej., un inhibidor de marcador antitumoral), un agente de unión a antígeno que se une específicamente a un marcador tumoral, un modulador inmunológico o cualquier otro segundo agente descrito en el presente documento.

[220] Los compuestos descritos en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, son inhibidores de PTPN2 capaces de inhibir una proteína PTPN2. Los compuestos, incluidas sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, descritos en el presente documento tienen una amplia gama de aplicaciones en terapéutica, diagnóstico y otras investigaciones biomédicas. En ciertos aspectos, la presente divulgación 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 descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[221] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para modular la actividad de una proteína PTPN2, que comprende poner en contacto una proteína PTPN2 con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, modulando así la actividad de la proteína PTPN2.

[222] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, a una célula que expresa una proteína PTPN2, inhibiendo así el crecimiento de dichas células. En algunas modalidades, el método en cuestión comprende administrar un agente adicional a dicha célula.

[223] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad mediada al menos en parte por una proteína PTPN2 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal o solvato de este. En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer, tal como un tumor sólido o un cáncer hematológico. En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), se administra para tratar una afección

patológica seleccionada entre carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) localmente avanzado o metastásico, recidivante o refractario, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) no recidivante o refractario y carcinoma de células renales de células claras (ccRCC) avanzado. En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación o junto con un inhibidor dirigido a PD-1 o con un inhibidor de tirosina cinasa VEGFR en un sujeto con tumores HNSCC, NSCLC, MSI-H localmente avanzados o metastásicos refractarios a PD-1/ PD-L1 o ccRCC avanzado. Cuando se desee, cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento puede comprender además administrar un agente adicional al sujeto, tal como un inhibidor de RAS, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de BRAF o una combinación de estos. En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar un cáncer mediado por PTPN2 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de RAS, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1 o un inhibidor de BRAF y una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1), o un sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[224] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína PTPN2 que comprende poner en contacto la proteína PTPN2 con un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto presenta una IC₅₀ frente a la proteína PTPN2 de menos de 10 μ M, tal como menos de 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 500 pM, 50 pM, 10 pM o menos.

[225] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, un inhibidor de PTPN2 en cuestión (por ejemplo, un 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 *in vivo*. En algunas modalidades, la administración tiene lugar primero *ex vivo* a una población de células efectoras, seguida de la infusión de células efectoras tratadas con inhibidor de PTPN2 en el sujeto como se detalla más adelante.

[226] En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña puede no afectar 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, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II- 1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1). En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña puede configurarse para unirse al menos a una porción 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, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), se une específicamente a PTPN2 en relación con PTP1B. En algunas

modalidades, un compuesto en cuestión inhibe selectivamente PTPN2 con respecto a PTP1B. En algunas modalidades, un compuesto en cuestión, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), exhibe la capacidad de inhibir tanto PTPN2 como PTP1B. En algunas modalidades, los inhibidores de PTPN2 descritos en el presente documento abarcan inhibidores tanto de PTPN2 como de PTP1B. En algunos casos, un compuesto en cuestión 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 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 que el de una o más proteínas tirosina fosfatasas (por ejemplo, la concentración de IC_{50} es un número menor para PTPN2 que para otro PTP). En diferentes modalidades, el inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña puede configurarse para unirse al menos a una porción 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.

[227] En algunas modalidades, un compuesto de la presente divulgación, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), pueden 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, un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), pueden conjugarse con 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.

[228] En algunas modalidades, un método de la divulgación proporciona una cantidad eficaz de un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1). Una dosis eficaz se refiere a una cantidad suficiente para afectar la aplicación prevista, incluido el tratamiento del cáncer y la estimulación o prolongación de la inmunidad antitumoral. También se contempla en los métodos en cuestión el uso de una cantidad subterapéutica de un inhibidor de PTPN2 para tratar una enfermedad deseada.

[229] La cantidad del inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), administrados pueden variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*), o del sujeto y la condición de cáncer que se está tratando, por ejemplo, el peso y edad del sujeto, la gravedad del cáncer, la forma de administración y similares. En algunos casos, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, sistémicamente) a un sujeto en una dosis de al menos aproximadamente 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.

[230] En algunos casos, tras la administración (por ejemplo, administración sistémica), una concentración plasmática media del inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), 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 en el sujeto puede ser como máximo de 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.

[231] En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1) pueden usarse en combinación con otro agente (un agente secundarios) o terapia conocidos. 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. Se puede administrar un inhibidor de PTPN2 como parte de un régimen terapéutico que comprende administrar uno o más agentes secundarios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más agentes secundarios), ya sea simultánea o secuencialmente con el inhibidor de PTPN2. Cuando se administra secuencialmente, el inhibidor de PTPN2 se puede administrar antes, simultáneamente o después de uno o más agentes secundarios. Cuando se administran simultáneamente, el inhibidor de PTPN2 y uno o más agentes secundarios 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 recibe una infusión intravenosa), o como parte de la misma combinación (por ejemplo, una solución que comprende el inhibidor de PTPN2 y uno o más agentes secundarios). En algunos ejemplos, se puede usar un inhibidor de PTPN2 en combinación con una terapia celular, que incluye una célula que expresa TFP o CAR (p. ej., una célula madre o célula linfóide que expresa TFP o CAR) descrita en el presente documento. En otros ejemplos, se puede usar un inhibidor de PTPN2 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.

[232] En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), se

- administra a un sujeto en combinación con un inhibidor de la indolamina 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
- 5 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.
- 10 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 estar ligado a una teoría particular, se espera que los inhibidores de PTPN2 desestabilicen la función de los linfocitos T reguladores ya activados, mientras que los inhibidores de IDO impidan la activación de
- 15 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, los números de identificador de ensayos clínicos NCT01604889; NCT01685255).
- 20 **[233]** Agentes adicionales que se pueden usar en combinación con un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), incluyen las diversas categorías y ejemplos de agentes enumerados en la **Tabla 2** a continuación.

Tabla 2

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), doxorubicina (Adriamycin®), doxorubicina (liposomal), epirubicina, esorubicina, 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, obatoclast (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, doxorubicina, 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, pimasetib, 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 multikinasa	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, hidroxiaurea, 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, carbocuna, ceritinib, crizotinib, dactinomicina, degarelix, denosumab, dexametasona, difluorometilornitina (DFMO), dronabinol, enasidenib (AG-221), epotilona A o B, eribulina, erlotinib, gefitinib, agonistas de gonadorelina, granisetron, 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
-------	---

[234] En modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), pueden administrarse solos 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, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), 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 la otra terapia o agente se administra simultáneamente, simultáneamente o secuencialmente con una composición en cuestión que comprende un compuesto descrito en el presente documento, sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración

conjuntiva proporciona un efecto terapéutico.

[235] En algunas modalidades, un método de tratamiento en cuestión (por ejemplo, un método que comprende un compuesto descrito en el presente documento) se combina con cirugía, terapia celular, quimioterapia, radiación y/o agentes inmunosupresores. Además, las composiciones de la presente divulgación 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.

[236] 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.

[237] Cuando sea deseable, se puede utilizar un agente inmunosupresor junto con un método de tratamiento en cuestión. Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen, entre otros, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos u otros agentes inmunoablativos tales como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, muromonab, orelizumab) u otras terapias con anticuerpos, citotoxina, fludarabina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micofenólico, esteroides, FR901228, citocinas e irradiación, vacuna peptídica y cualquier combinación de estos. Un método de la presente divulgación puede 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-4-1BB (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-4-1BB. 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), anticuerpos anti-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

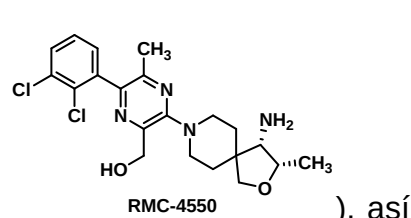
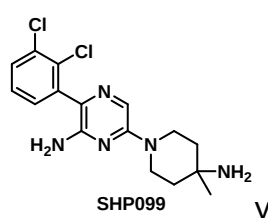
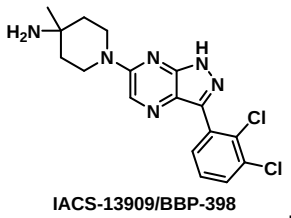
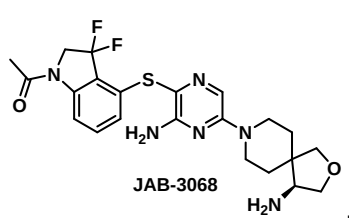
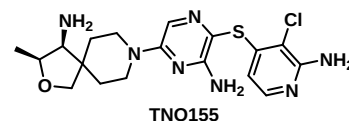
las células modificadas descritas en la presente. También se pueden emplear citocinas tales como IL-15. También se pueden utilizar otras citocinas relevantes en el campo de la inmunoterapia, tales como IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 o cualquier combinación de estas. Una interleucina puede ser IL-2 o 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.

[238] En algunas otras modalidades, cualquiera de los compuestos del presente documento que sea capaz de modular una proteína PTPN2 se puede administrar en combinación o junto con uno o más agentes farmacológicamente activos que incluyen, entre otros: (1) un inhibidor de MEK (p. ej., 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 sus mutantes (p. ej., afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab, osimertinib, olmutinib, EGF-816); (3) un agente inmunoterapéutico (por ejemplo, agentes de bloqueo inmunológico de punto de control, como se describe en el presente documento); (4) un taxano (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel); (5) un antimetabolito (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), análogos de ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina); (6) un inhibidor de FGFR1 y/o

FGFR2 y/o FGFR3 y/o de sus mutantes (por ejemplo, nintedanib); (7) un inhibidor de la quinasa mitótica (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, tal como, por ejemplo, palbociclib, ribociclib, abemaciclib); (8) un fármaco antiangiogénico (por ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF, tal como, por ejemplo, bevacizumab); (9) un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como, por ejemplo, etopósido y etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona); (10) un compuesto que contiene platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); (11) un inhibidor de ALK y/o de sus mutantes (por ejemplo, crizotinib, alectinib, entrectinib, brigatinib); (12) un inhibidor de c-MET y/o de sus mutantes (p. ej., K252a, SU11274, PHA665752, PF2341066); (13) un inhibidor de BCR-ABL y/o de sus mutantes (por ejemplo, imatinib, dasatinib, nilotinib); (14) un inhibidor de ErbB2 (Her2) y/o de mutantes del mismo (por ejemplo, afatinib, lapatinib, trastuzumab, pertuzumab); (15) un inhibidor de AXL y/o de sus mutantes (p. ej., R428, amuvatinib, XL-880); (16) un inhibidor de NTRK1 y/o de sus mutantes (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 sus mutantes (RAF-709, LY-3009120); (19) un inhibidor de ERK y/o de sus mutantes (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 (p. ej., rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus); (22) un inhibidor de BET (p. ej., I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, 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 (p. ej., DRB, flavopiridol, CR8, AZD 5438, purvalanol 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 (p. ej., 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina), así como inhibidores de SHIP1; (27) un inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib); (28) un inhibidor de JAK (p. ej., 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 (p. ej., entrectinib); (32) un inhibidor de FLT3, HDAC, VEGFR (p. ej., bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), nilotinib (Tasigna), pazopanib (Votrient), dasatinib (Sprycel)), PDGFR, LCK,

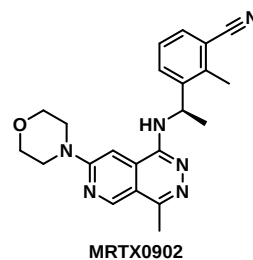
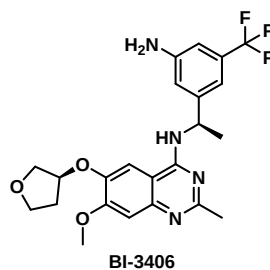
Bcr -Abl o AKT; (33) un inhibidor de la vía SHP; (34) un inhibidor del mutante KrasG12C (p. ej., incluidos, entre otros, AMG510, MRTX849 y cualquier inhibidor covalente que se una al residuo de cisteína 12 de Kras, las estructuras de estos compuestos se conocen públicamente) (p. ej., un inhibidor de Ras G12C como se describe en US20180334454, 5 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, 10 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 uno de los cuales se incorpora 15 en su totalidad mediante esta referencia); (35) un inhibidor de SHC (por ejemplo, PP2, AID371185); (36) un inhibidor de GAB (por ejemplo, GAB-0001), (37) un inhibidor de GRB; (38) un inhibidor de la quinasa PI-3 (por ejemplo, Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Alpelisib, Taselisib, Perifosine, Buparlisib, Umbralisib, NVP-BEZ235-AN); (39) un inhibidor de MARPK; (40) CDK4/6 (porejemplo, palbociclib, ribociclib, abemaciclib); (41) un inhibidor de MAPK (p. 20 ej., VX-745, VX-702, RO-4402257, SCIO-469, BIRB-796, SD-0006, PH-797804, AMG-548, LY2228820, SB-681323, GW-856553, RWJ67657, BCT-197); (42) un inhibidor de la vía SHP que incluye inhibidor de SHP2 (p. ej., 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-

diclorofenil)pirazin-2-amina, RMC-4630, ERAS -601,

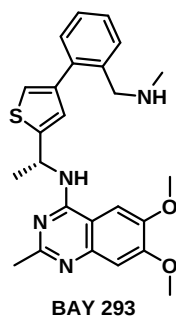


25 como inhibidores de SHP1; o (43) un inhibidor de un mutante de Kras (por ejemplo, Kras

G12D, incluido un compuesto descrito en los documentos 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). 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. En algunas modalidades, el inhibidor



de SOS se selecciona de RMC-5845, BI-1701963,



[239] 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 sistémica o localmente) un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), al sujeto, potenciando así la inmunidad del sujeto. 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 negativamente la expresión o actividad de PTPN2 in vivo en una célula del sujeto, potenciando así la inmunidad del sujeto. 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, en el que una célula del sujeto exhibe expresión o actividad de PTPN2; y

5 (b) regular negativamente la expresión o actividad de PTPN2 en una célula del sujeto, potenciando así la inmunidad del sujeto. 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 linfóide al sujeto, en el que la célula linfóide comprende (i) una

10 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 del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde cada TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno; y

(b) administrar por separado un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), al sujeto, potenciando así la inmunidad del

15 sujeto. 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; y (b) introducir en la célula (i) una secuencia de receptor quimérico de linfocitos T (TCR) que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una

20 secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde cada TFP y CAR exhibe unión específica a un antígeno, potenciando así la inmunidad de la célula, en donde (a) se lleva a cabo antes o simultáneamente con (b), potenciando así la inmunidad de la célula.

[240] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la eficacia o reducir un efecto secundario de una terapia celular para un sujeto que lo necesita, que comprende (a) administrar al sujeto una célula que comprende una secuencia del

25 receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno y un dominio de señalización intracelular, en 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 PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), a dicho sujeto antes, concurrentemente o

30 después de (a). En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para

aumentar la eficacia o reducir un efecto secundario de una terapia celular para un sujeto que lo necesita, que comprende (a) administrar al sujeto una cantidad subterapéutica de una célula que comprende una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, y (b) administrar un inhibidor de PTPN2 a dicho sujeto antes, simultáneamente o después de (a).

[241] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) administrar sistémicamente un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV), o (IV-1), al sujeto; y (b) administrar un segundo agente o una segunda terapia simultáneamente, antes o después de la etapa (a), en donde el segundo agente o la segunda terapia comprende una célula linfóide que (1) retiene la expresión o actividad de PTPN2 antes de ser expuesta a el inhibidor de PTPN2, y (2) expresa (i) una secuencia de receptor quimérico de linfocitos T (TCR) que codifica una proteína de fusión del receptor de linfocitos T (TFP) y/o (ii) una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde cada TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno tumoral. En algunas modalidades, el segundo agente o la segunda terapia comprende una célula linfóide que (1) retiene la expresión o actividad de PTPN2 antes de ser expuesta al inhibidor de PTPN2, y (2) expresa una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde cada TFP y CAR presenta unión específica a un antígeno tumoral. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 se administra sistémica y transitoriamente al sujeto que lo necesita, en donde el agente secundario o la terapia secundaria comprende una célula linfóide que (1) retiene la expresión o actividad de PTPN2 antes de ser expuesta al inhibidor de PTPN2, y (2) comprende una secuencia del receptor de antígeno quimérico (CAR) que codifica un CAR, en donde el CAR presenta una unión específica a un antígeno tumoral.

[242] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se puede administrar sistémicamente un inhibidor de PTPN2 a un sujeto que lo necesite. En contraste con la instrucción convencional que excluye el uso de inhibidores de PTPN2 para la terapia sistémica y la promoción de la inmunidad antitumoral mediada por linfocitos T (ver, The EMBO Journal, 5 de diciembre de 2019, 39(2):e103637), la presente divulgación proporciona, en un aspecto, una aplicación sistémica de un inhibidor de PTPN2, que media la inhibición regulable

de la señalización de PTPN2. A diferencia del enfoque convencional que recurre a la inactivación de PTPN2 específica de células (por ejemplo, utilizando células CAR-T cuya expresión de PTPN2 se inactiva o disminuye), la presente divulgación, en un aspecto, demuestra la utilidad del uso directo y sistémico de un inhibidor de PTPN2 para potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto. Este enfoque evita la necesidad de modificar por separado una célula terapéutica inactivando su expresión del gen PTPN2. En algunas modalidades, los inhibidores de PTPN2 ejemplificados en el presente documento potencian la actividad de destrucción de células tumorales de las células inmunitarias que expresan CAR y TFP. En algunas modalidades, dicha actividad es eficaz y regulable porque (1) la actividad de destrucción de células tumorales mejorada de las células CAR-T persistió durante algún período de tiempo incluso después de cesar la aplicación del inhibidor de PTPN2; y/o (2) la actividad de destrucción de células tumorales mejorada de las células CAR-T se atenúa mediante la aplicación intermitente o no continua del inhibidor. La administración sistémica y transitoria de un inhibidor de PTPN2 junto con una terapia celular (p. ej., células linfoides que expresan CAR o TFP dirigidas a un antígeno tumoral) puede ser particularmente ventajosa para evitar la autorreactividad, el síndrome de liberación de citocinas y/u otras inflamaciones no deseadas asociadas con la supresión constitutiva o permanente de PTPN2. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria es un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1).

[243] En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria muestra una IC_{50} inferior o igual a 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM para PTPN2 según se determina en un ensayo de actividad de la fosfatasa que utiliza un sustrato de PTPN2 que incluye, entre otros, DiFMUP, STAT1 y STAT5. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria muestra una IC_{50} para PTPN2 inferior a 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, según se determina en un ensayo de actividad de la fosfatasa que utiliza DiFMUP como sustrato. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria muestra una IC_{50} (también puede denominarse EC_{50} cuando se aplica a un ensayo celular) para PTPN2 inferior a 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM según lo analizado en un ensayo de pSTAT1. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica

y transitoria muestra una EC_{50} para PTPN2 inferior a 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM cuando se analiza en el ensayo de CD25 divulgado en el presente documento. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria muestra una IC_{50} (también puede denominarse EC_{50} cuando se aplica a un ensayo celular) para PTPN2 inferior a 10 nM o inferior a 1 nM según se analiza en un ensayo de la fosfatasa que utiliza DiFMUP como sustrato. y EC_{50} inferior a 10 μ M o inferior a 5 μ M en un ensayo de pSTAT1. En algunas modalidades, el inhibidor de PTPN2 para aplicación sistémica y transitoria muestra una IC_{50} (también puede denominarse EC_{50} cuando se aplica a un ensayo celular) para PTPN2 (i) inferior a 5 nM según se analiza en un ensayo de la fosfatasa que utiliza DiFMUP como sustrato, (ii) EC_{50} inferior a 5 μ M en un ensayo de pSTAT1, y (iii) EC_{50} inferior a 1 μ M cuando se analiza en el ensayo de CD25 divulgado en el presente documento.

[244] 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 se puede administrar (por ejemplo, sistémicamente) al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente con la administración (por ejemplo, sistémicamente) de un inhibidor de PTPN2 al sujeto. Es posible que la célula haya estado en contacto previamente con un inhibidor de PTPN2. Alternativamente, es posible que la célula no se ponga en contacto o no sea necesario que lo haga con un inhibidor de PTPN2 antes de la administración de la célula al sujeto.

[245] 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.

5 [246] Después de la introducción, (i) la secuencia del receptor quimérico 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 período de tiempo intermedio. Después de la introducción, (i) la secuencia del receptor quimérico 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 período de tiempo intermedio.

25 [247] En algunas modalidades, la introducción en la célula (i) de la secuencia del receptor quimérico de linfocitos T y/o (ii) de la secuencia CAR se puede realizar de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente con el contacto de la célula con un inhibidor de PTPN2. Cuando se introduce secuencialmente, la introducción de (i) la secuencia del receptor quimérico de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR y el contacto con el inhibidor de

30

PTPN2 se puede realizar por la misma ruta (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 perfusión intravenosa). Cuando se introducen de forma simultánea, por ejemplo, una primera composición que comprende (i) la

5 secuencia del receptor quimérico de linfocitos T y/o (ii) la secuencia CAR y una segunda composición que comprende el inhibidor de PTPN2 puede ser parte de la misma composición (por ejemplo, el mismo medio de condición o un régimen terapéutico).

[248] Poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2, ya sea de forma sistémica y/o transitoria, como se describe en la presente divulgación, puede reducir la señalización de

10 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 durante un período de tiempo suficiente para afectar dicha reducción (o inhibición). Dependiendo de la elección del tipo de inhibidor de PTPN2, el paso de contacto puede verse afectado por contacto físico directo, presión (por ejemplo, cambiando la forma de

15 la célula mediante presión), medios químicos (por ejemplo, liposomas para la administración de inhibidores de PTPN2 basados en ácido nucleico), o medios virales (por ejemplo, cuando se administran inhibidores de ARNsh, ARNip o PTPN2 basados en CRISPR). El inhibidor de PTPN2 puede introducirse directamente en una célula linfóide del sujeto *ex vivo* o *in vitro*. En algunas modalidades, la célula puede estar en un sujeto y el inhibidor de PTPN2 puede

20 administrarse (por ejemplo, administrarse sistémicamente) al sujeto para que entre en contacto con la célula *in vivo*. Tras dicha administración, al menos una porción del inhibidor de PTPN2 puede entrar en contacto con una célula (por ejemplo, una célula linfóide, 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 a un sitio objetivo que

25 comprende la célula (por ejemplo, la célula puede ser parte del sistema vascular o linfático del sujeto, o un tejido de interés o tumor localizado). Alternativa o adicionalmente, la composición que comprende el inhibidor de PTPN2 se puede administrar a un sitio diferente al sitio objetivo. Tras dicha administración, el inhibidor de PTPN2 puede dirigirse al sitio objetivo o a la célula mediante difusión o mediante un medio, tal como un fluido corporal (por ejemplo,

30 sangre).

[249] Cuando se pone en contacto una célula (por ejemplo, una célula linfoide) con el inhibidor de PTPN2 ex vivo, la célula se puede tratar con una composición (por ejemplo, una solución) que comprende el inhibidor de PTPN2 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 período de 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 inhibidor de PTPN2 adicional (por ejemplo, para compensar una semivida limitada del inhibidor de PTPN2 en medios de cultivo). Alternativamente, durante el período de contacto, la célula no puede someterse a ningún inhibidor de PTPN2 adicional. Un proceso de poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2 (por ejemplo, tratar la célula con una composición que comprende el inhibidor de PTPN2) se puede llevar a cabo 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.

[250] En algunas modalidades, la célula tal como se proporciona en el presente documento 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. En algunos casos, cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede implicar evaluar la expresión o actividad

de PTPN2 en la célula antes de poner en contacto la célula con el inhibidor de PTPN2. 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

30 afección o enfermedad de interés.

[251] 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 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, 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, 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.

[252] 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 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 y, opcionalmente, expresar la TFP y/o el CAR. En otras modalidades, es posible que la célula no se haya puesto en contacto previamente con un inhibidor de PTPN2 y, opcionalmente, exprese la TFP y/o el CAR. Cuando se introducen secuencialmente, el inhibidor de PTPN2 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).

[253] En algunas modalidades, se administra un inhibidor de PTPN2 a un sujeto que lo necesita de forma sistémica y transitoria (incluso de forma intermitente) para potenciar la inmunidad de un sujeto. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 se administra como

agente único. En algunas modalidades, un inhibidor de PTPN2 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 linfóide (por ejemplo, que expresa un CAR y/o TCR).

- 5 **[254]** En algunas modalidades, pueden ocurrir simultáneamente administraciones separadas de una célula (p. ej., una célula linfóide configurada opcionalmente para expresar una TFP y/o un CAR) y un inhibidor de PTPN2 a un sujeto, por ejemplo, administrando la célula a través de un primer sitio del cuerpo del sujeto y administrar el inhibidor de PTPN2 a través de un
- 10 segundo sitio del cuerpo del sujeto al mismo tiempo. En otras modalidades, las administraciones separadas de la célula y el inhibidor de PTPN2 pueden ocurrir secuencialmente en un mismo sitio o en diferentes sitios del cuerpo del sujeto, por ejemplo, administrando el inhibidor de PTPN2 después de la célula, o administrando el inhibidor de PTPN2 antes de la célula. Una administración secuencial de la célula y el inhibidor de PTPN2 puede estar separada por al menos 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6
- 15 minutos, 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos. 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
- 20 días, 30 días, 31 días, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, o en cualquier momento intermedio. Una administración secuencial de la célula y el inhibidor de PTPN2 puede estar separada por 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
- 25 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
- 30 momento intermedio.

[255] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el sujeto al que se le administra (por ejemplo, sistémicamente) un inhibidor de PTPN2 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 (p. ej., linfocitos T, células NK, células HKGY y linfocitos B), células cancerosas o células tumorales. Por ejemplo, el sujeto conserva una expresión de PTPN2 o un nivel de actividad en sus células linfoides, células cancerosas o células tumorales que es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más que el presente en una muestra de control antes de administrar sistémicamente un inhibidor de PTPN2. En algunos ejemplos, el nivel de ARNm de PTPN2, el nivel de ADNc, PTPN2 o el nivel de ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2, expresado en las células linfoides, células cancerosas o células tumorales del sujeto es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más que el presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, el nivel de ARNm de PTPN2, el nivel de ADNc, PTPN2 o el nivel de ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2, expresado en las células linfoides del sujeto es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más que el 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 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más que el 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.

[256] 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. 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.

[257] Después de la administración (por ejemplo, administración sistémica) del inhibidor de PTPN2 al sujeto, el sujeto puede exhibir una expresión reducida o un nivel de actividad de PTPN2 en una célula del sujeto (por ejemplo, una célula linfoide, una célula tumoral, una célula cancerosa, etc.) en comparación con la presente en una muestra de control del sujeto antes de la administración del inhibidor de PTPN2. En algunos casos, después de una administración sistémica del inhibidor de PTPN2 al sujeto, el sujeto puede presentar 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 %, 85 %, 90 %, o más reducción en la expresión o nivel de actividad de PTPN2 en una célula del sujeto (por ejemplo, una célula linfoide, una célula tumoral, una célula cancerosa, etc.) en comparación con la presente en una muestra de control del sujeto antes de la administración sistémica del inhibidor de PTPN2. En algunos casos, la expresión reducida o el nivel de actividad de PTPN2 puede ser transitorio y, por lo tanto, puede aumentar con el tiempo hasta, por ejemplo, un nivel normal comparable al de la muestra de control. En otros casos, la expresión reducida o el nivel de actividad de PTPN2 pueden mantenerse o incluso continuar disminuyendo durante un período de tiempo.

[258] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, la regulación por disminución (por ejemplo, regulación por disminución transitoria) de la expresión o actividad de PTPN2 se puede realizar in vivo en una célula, tal como una célula linfoide o una célula enferma (por ejemplo, una célula cancerosa o una célula tumoral). En algunas modalidades, una regulación negativa transitoria de la expresión o actividad de una molécula diana (por ejemplo, PTPN2) en una célula puede implicar una regulación negativa de la expresión o actividad de la molécula diana durante como máximo alrededor de 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses., 2 meses, 1 mes, 21 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, 48 horas, 44 horas, 40 horas, 36 horas, 32 horas, 28 horas, 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, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 9 minutos, 8 minutos, 7 minutos, 6 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3

minutos, 2 minutos, 1 minuto o un período de tiempo más corto. Después de la regulación por disminución transitoria, se puede mantener la expresión resultante o el nivel de actividad de la molécula diana. En otras modalidades, después de la regulación por disminución transitoria, se puede recuperar 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 de la expresión regulada por disminución o del nivel de actividad de la molécula objetivo.

[259] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, un proceso de regulación por disminución (por ejemplo, regulación por disminución transitoria) de la expresión o actividad de una molécula objetivo (por ejemplo, PTPN2) puede comprender la introducción de un inhibidor de la molécula objetivo (por ejemplo, un inhibidor de PTPN2). En algunas modalidades, regular por disminución transitoriamente la expresión o actividad de PTPN2 en una célula (por ejemplo, una célula linfocítica, una célula tumoral, una célula cancerosa) puede comprender introducir un inhibidor de PTPN2 en la célula (por ejemplo, tratar la célula con una solución que comprende un inhibidor de PTPN2) durante como máximo 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 48 horas, 44 horas, 40 horas, 36 horas, 32 horas, 28 horas, 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, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 9 minutos, 8 minutos, 7 minutos, 6 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos, 1 minuto o un período de tiempo más corto.

[260] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, una célula (por ejemplo, una célula linfocítica, una célula cancerosa o una célula tumoral) del sujeto puede exhibir expresión o actividad de PTPN2 (por ejemplo, exhibiéndola a un nivel detectable) antes de la expresión o la actividad de PTPN2 está regulada por disminución (por ejemplo, regulada por disminución de forma transitoria). Por ejemplo, la célula puede exhibir expresión de PTPN2 o nivel de actividad que es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % 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 la célula es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, el nivel de PTPN2 o ADNlc o ARNlc asociado a PTPN2 de la célula es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, la célula de interés porta dos copias o al menos una copia del ADN genómico de PTPN2. En algunos ejemplos, el nivel de polipéptido PTPN2 expresado en la célula es al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % o más del presente en una muestra de control. En algunos ejemplos, la célula exhibe un nivel normal de expresión o actividad de PTPN2 en comparación con el de una muestra de control.

[261] La muestra de control utilizada para evaluar el nivel de expresión de PTPN2 en la célula puede ser una muestra biológica de un sujeto que no presenta un tumor o cáncer, o de un sujeto al que no se le ha diagnosticado un tumor o cáncer y que no ha sido tratado con un inhibidor de PTPN2. Dicha muestra de control puede comprender polinucleótidos de PTPN2 o polipéptidos de PTPN2 de cualquiera de los tejidos o células de dicho sujeto, incluido, entre otros, el plasma sanguíneo de dicho sujeto.

[262] Si bien la expresión o actividad de PTPN2 en la célula está regulada por disminución (por ejemplo, regulada por disminución de manera transitoria), la célula puede exhibir un nivel de expresión o actividad reducido de PTPN2 en comparación con el presente en la célula antes de la regulación por disminución. En algunos casos, aunque la expresión o actividad de PTPN2 en la célula está regulada por disminución (por ejemplo, regulada por disminución de forma transitoria), la célula puede exhibir al menos aproximadamente 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 reducción en la expresión o nivel de actividad de PTPN2 en comparación con el presente en una muestra de control del sujeto antes de la regulación por disminución.

[263] En el caso de cualquiera de los métodos en cuestión divulgados en el presente documento, se puede realizar una vez un proceso de regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2. En otras modalidades, se puede realizar dos o más veces

un proceso de regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2. En algunos casos, el proceso de regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 se puede realizar de forma intermitente durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces. En algunos ejemplos, una primera regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 y una segunda regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 pueden estar separadas por un período de al menos 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6 minutos., 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 60 minutos, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas, 28 horas, 32 horas, 36 horas, 40 horas, 44 horas, 48 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 o un período de tiempo más largo. En otros ejemplos, una primera regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 y una segunda regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 pueden estar separadas por un período de como máximo alrededor de 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses. 1 mes, 21 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, 48 horas, 44 horas, 40 horas, 36 horas, 32 horas, 28 horas, 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, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 9 minutos, 8 minutos, 7 minutos, 6 minutos, 5 minutos, 4 minutos, 3 minutos, 2 minutos, 1 minuto o un período de tiempo más corto.

[264] En algunas modalidades, la regulación por disminución transitoria de la expresión o actividad de PTPN2 puede comprender introducir un inhibidor de PTPN2 en una célula (p. ej., una célula linfóide, una célula cancerosa o una célula tumoral) o un sujeto que lo comprende de forma intermitente durante dos o más veces, como se proporciona en la presente divulgación. En algunos ejemplos, un primer régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 y un segundo régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 son

iguales. Aun en otros ejemplos, un primer régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 y un segundo régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 son diferentes. El primer régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 puede comprender un contenido de inhibidor de PTPN2 que es al menos 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 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, o más que eso en el segundo régimen de dosificación intermitente. Alternativamente, el segundo régimen de dosificación intermitente del inhibidor de PTPN2 puede comprender un contenido de inhibidor de PTPN2 que es al menos 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 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, o más que eso en el primer régimen de dosificación intermitente. En algunos ejemplos, el primer régimen de dosificación intermitente y el segundo régimen de dosificación intermitente 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 recibe una infusión intravenosa).

[265] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, dos o más regímenes de dosificación intermitentes de un inhibidor de PTPN2 pueden ser eficaces para lograr una concentración plasmática terapéuticamente eficaz del inhibidor de PTPN2 en un sujeto durante un período de tiempo que es sustancialmente igual o mayor que el logrado mediante la administración de una dosis equivalente del inhibidor de PTPN2 una vez al día, potenciando así la inmunidad del sujeto o de una célula del sujeto (por ejemplo, una célula linfóide) sin causar un efecto secundario. En algunos casos, una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PTPN2 puede ser al menos de alrededor de 1 nanomolar (nM), 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1 micromolar (μ M), 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M, 5 μ M, 6 μ M, 7 μ M, 8 μ M, 9 μ M, 10 μ M o más durante un período de tiempo. En algunos casos, una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PTPN2 puede ser como máximo

alrededor de 10 μ M, 9 μ M, 8 μ M, 7 μ M, 6 μ M, 5 μ M, 4 μ M, 3 μ M, 2 μ M, 1 μ M, 900 nM., 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 21 nM o menos durante un período de tiempo. Dicha duración de tiempo puede ser al menos

5 alrededor de 0,1 horas, 0,2 horas, 0,3 horas, 0,4 horas, 0,5 horas, 0,6 horas, 0,7 horas, 0,8 horas, 0,9 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas., 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas o más.

[266] Cualquiera de los métodos en cuestión divulgados en el presente documento puede

10 comprender además administrar una célula linfoide al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente con la administración de un inhibidor de PTPN2 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 y la célula linfoide pueden administrarse por la misma vía (por ejemplo,

15 inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo) o por una ruta 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).

20 Como se describe en otra parte de la presente divulgación, el sujeto al que se le administra un inhibidor de PTPN2 puede conservar, 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, células NK, células HKGY y linfocitos B), células cancerosas o células tumorales.

25 **[267]** 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

30 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.

[268] 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. 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.

[269] 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 in vivo administrando el inhibidor de PTPN2 al sujeto que

comprende la célula. La administración de un inhibidor de PTPN2 a un sujeto descrito en el presente documento puede estimular o prolongar la inmunidad antitumoral o contra el cáncer. 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 ex vivo, por ejemplo, tratarse con una composición que comprende el inhibidor de PTPN2.

[270] Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente, la administración de una célula (por ejemplo, una célula linfóide 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 negativa puede comprender introducir un inhibidor de PTPN2 en la célula, como se proporciona en la presente divulgación (por ejemplo, poner en contacto la célula con un inhibidor de PTPN2 o inducir a la célula a expresar un inhibidor de PTPN2). Cuando se realiza de forma secuencial, un inhibidor de PTPN2 y la célula pueden introducirse en el sujeto por la misma vía (por ejemplo, inyecciones en el mismo lugar; comprimidos tomados por vía oral al mismo tiempo), o por una ruta diferente (por ejemplo, un comprimido tomado por vía oral mientras 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).

[271] En algunas modalidades, una célula (por ejemplo, una célula linfóide, 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.

[272] Un método para potenciar la inmunidad de un sujeto puede comprender administrar una célula linfoide al sujeto de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) y/o simultáneamente con la regulación negativa con el inhibidor de PTPN2. En algunas modalidades, el contacto de la célula linfoide con un inhibidor de PTPN2 se puede realizar in vivo, por ejemplo, mediante la administración del inhibidor de PTPN2 al sujeto. En algunos casos, el sujeto puede comprender ya la célula linfoide cuando se le administra el inhibidor de PTPN2. 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 el inhibidor de PTPN2. 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 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. 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. Alternativamente, la célula linfoide y/o la progenie no deben lavarse o no lo necesitan para eliminar cualquier inhibidor de PTPN2 en exceso, usado o expresado antes de la administración al sujeto.

[273] 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 se puede realizar de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente con la introducción en la célula linfoide de la secuencia del receptor quimérico de linfocitos T y/o la secuencia CAR. En algunos ejemplos, la célula linfoide puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 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 puede configurarse para expresar TFP y/o CAR antes de ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2.

[274] 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. 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).

[275] 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 mínimo 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 junto con la terapia CAR-T elimina la necesidad de utilizar otros inhibidores de la proliferación de células 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 junto con la terapia CAR-T es que se reduce la cantidad de células 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 5×10^6 , 1×10^6 ,

5X10⁵, 1X10⁵, 5X10⁴, 1X10⁴ células 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.

[276] 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.

[277] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, 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 al sujeto. En algunos ejemplos, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 al sujeto antes de la administración de la célula, y la célula puede ser administrada y contactada por el inhibidor de PTPN2 in vivo para afectar la regulación negativa (por ejemplo, regulación negativa transitoria) de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula in vivo. En otros ejemplos, se pueden administrar un inhibidor de PTPN2 y la célula al mismo tiempo, por ejemplo, en una misma composición o en composiciones diferentes, y el inhibidor de PTPN2 puede ponerse en contacto con la célula ex vivo y/o in vivo para afectar la regulación negativa de expresión o actividad de PTPN2 en la célula. En diferentes ejemplos, se puede administrar un inhibidor de PTPN2 al sujeto después de la administración de la célula al sujeto, y el inhibidor de PTPN2 puede contactar la célula in vivo para afectar la regulación negativa de la expresión o actividad de PTPN2 en la célula in vivo.

[278] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el inhibidor de PTPN2 puede ser un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos.

[279] Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, una cantidad terapéutica o una cantidad eficaz puede ser una cantidad de una composición o formulación farmacéutica (por ejemplo, una célula, un inhibidor de PTPN2, etc.) que sea suficiente para provocar una respuesta deseada en el sujeto sobre 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 contempla la administración de uno, dos o tres órdenes de magnitud menos de células CAR-T que normalmente se requieren sin el uso del inhibidor de PTPN2 a un sujeto que lo necesita. Cuando se desee, se necesita una cantidad subterapéutica de células tales como 5×10^6 , 1×10^6 , 5×10^5 , 1×10^5 , 5×10^4 , o 1×10^4 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.

[280] En algunos ejemplos, una cantidad subterapéutica de un fármaco (por ejemplo, un inhibidor de PTPN2) 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.

[281] 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.

5 **[282]** En modalidades, cuando se practica cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el inhibidor de PTPN2 no regula la recombinación específica del 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
10 ejemplo, sustratos de recombinasa Cre o recombinasa Flp). En algunos ejemplos, el inhibidor de PTPN2 puede no ser un activador de recombinación de un sitio de recombinasa. En un ejemplo, el inhibidor de PTPN2 puede no ser un antagonista de estrógeno.

[283] 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
15 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,
20 secuenciación del exoma, secuenciación del genoma completo, secuenciación masiva paralela y similares.

[284] 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
25 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
30 amplificación de secuencias diana 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 secuencia a amplificar, 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. 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.

[285] 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.

[286] 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 inmunoabsorción ligado a enzimas), inmunoensayos "sándwich", ensayos inmunoradiométricos, 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.

[287] 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.

[288] 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 otras excreciones o tejidos corporales del sujeto. En algunas modalidades, una selección de la muestra biológica puede depender de la condición del sujeto a tratar.

[289] 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).

[290] En algunas modalidades, como se mencionó anteriormente, la célula puede ponerse en contacto con un inhibidor de PTPN2 in vivo administrando el inhibidor de PTPN2 al sujeto que comprende la célula. La administración de un inhibidor de PTPN2 a un sujeto descrito en el presente documento puede estimular o prolongar la inmunidad antitumoral o contra el cáncer.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría en particular, un inhibidor de PTPN2 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.

[291] La estimulación de la inmunidad antitumoral o contra el cáncer se puede establecer mediante cualquier lectura conocida en la técnica que incluye, 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.

[292] 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 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 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.

[293] En algunas modalidades, la inmunidad antitumoral estimulada o prolongada en respuesta a un inhibidor de PTPN2 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 IFN γ , TNF α , CSF, TGF β , 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 en comparación con células linfoides comparables que no están expuestas al inhibidor de PTPN2. La liberación de citocinas se puede determinar y cuantificar usando cualquier inmunoensayo tal como análisis de transferencia Western, ELISA, citometría de flujo y similares.

[294] 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. La destrucción

celular puede estar mediada por la liberación de una o más citocinas citotóxicas, por ejemplo IFN γ 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 granulicina 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.

5 [295] La citotoxicidad de una célula linfoide puede ser mayor en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 en comparación con una célula linfoide comparable que carece de tal tratamiento. Una célula linfoide tratada con un inhibidor de PTPN2 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
15 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.

[296] 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
20 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, IFN γ , TNF y otras quimiocinas.

[297] 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. En
25 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. 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
30 células linfoides en un tejido tumoral después de administrar un inhibidor de PTPN2 puede ser

mayor que el de un control que carece de la administración de un inhibidor de PTPN2. 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. 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 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.

[298] 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 una 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).

[299] 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 PET 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 ADNtc conocido en la técnica. BMC Med. 16:166, 2018.

[300] 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. 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.

[301] 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),

5 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

10 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

15 de esófago, estesioblastoma (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

20 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

25 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

30 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.

[302] 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).

[303] 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.

[304] En algunas modalidades, uno o más pasos en la detección, evaluación o informe de la expresión y/o nivel de actividad de PTPN2 se realizan con la ayuda de un procesador, tal

como con un sistema informático que ejecuta instrucciones contenidas en medios legibles por computadora. En un aspecto, la divulgación proporciona un sistema para evaluar la expresión de PTPN2 o el nivel de actividad en el tejido tumoral, las células cancerosas y/o las células linfoides de un sujeto. En algunas modalidades, el sistema comprende (a) una unidad de memoria configurada para almacenar información sobre la expresión de PTPN2 y/o el nivel de actividad presente en un tejido tumoral/célula cancerosa y/o célula linfóide del sujeto que se está investigando; y (b) uno o más procesadores solos o en combinación programados para (1) evaluar la expresión o actividad de PTPN2 en el tejido tumoral/célula cancerosa del sujeto, y/o la expresión o nivel de actividad de PTPN2 en al menos un tipo de células linfoides del sujeto ; y (2) evaluar la probabilidad de una respuesta terapéutica beneficiosa al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 basándose en la presencia de la expresión o actividad de PTPN2 en el tejido tumoral/células cancerosas, y/o la expresión o actividad de PTPN2 en las células linfoides del sujeto.

[305] En algunas modalidades, un procesador o algoritmo computacional puede ayudar en la evaluación de la probabilidad de que un sujeto presente un beneficio terapéutico al tratamiento con un inhibidor de PTPN2. Por ejemplo, uno o más pasos de los métodos o sistemas descritos en el presente documento pueden implementarse en hardware, software o firmware cuando sea deseable. Cuando se implementa en hardware, algunos o todos los bloques, operaciones, técnicas, etc. se pueden implementar, por ejemplo, en un circuito integrado personalizado (IC), un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), una matriz lógica programable en campo (FPGA), una matriz lógica programable (PLA), etc. Un sistema informático puede estar involucrado en uno o más de los siguientes: recolección de muestras, procesamiento de muestras, análisis de datos, evaluación del perfil de expresión, cálculo de probabilidades ponderadas, cálculo de probabilidades de referencia, comparación de una probabilidad ponderada con un nivel de referencia y/o muestra de control, determinación de la probabilidad absoluta o aumentada de un sujeto, generación de un informe y notificación de resultados a un receptor.

[306] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un medio legible por computadora codificado con software ejecutable por computadora que incluye instrucciones para que una computadora ejecute funciones asociadas con los biomarcadores identificados,

como PTPN2. Dicho sistema informático puede incluir cualquier combinación de dichos códigos o software ejecutable por computadora, dependiendo de los tipos de evaluaciones que se deseen completar. El sistema puede tener un código para calcular una probabilidad ponderada de capacidad de respuesta del inhibidor de PTPN2 en función de la expresión y/o el nivel de actividad presente en el tejido tumoral o las células cancerosas de un sujeto, así como el presente en las células linfoides del sujeto.

[307] En una modalidad adicional, la presente divulgación proporciona un método para tratar un cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de PTPN2. El inhibidor de PTPN2 en cuestión 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+), 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 *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 en el sujeto como se detalla más adelante.

[308] 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.

- [309]** 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).
- [310]** 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.

[311] 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.

[312] 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). 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.

[313] 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

[314] 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 antígenos 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 un tumor 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 -glutamyltranspeptidasa, 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.

[315] 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.

5 **[316]** 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
10 mediante esta referencia en su totalidad. 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
15 la presente mediante esta referencia en su totalidad. 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
20 US2009/0252742, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD38. Los ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-CD38 están incorporados en daratumumab (descrito en, por ejemplo, Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (ver, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 8,263,746); o
25 anticuerpos descritos en el documento US 8,362,211.

[317] 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
30 ál., Oncolmunology 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 incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD22. Se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-CD22 en Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento mediante esta referencia. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CLL-1. En el documento WO2016/014535 se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-CLL-1, incorporados en el presente documento mediante esta referencia.

[318] En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD33. En los documentos WO2016/014576 y WO2016/014576 se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-CD33, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a GD2. Se describen dominios de unión al antígeno anti-GD2 a modo de ejemplo en los documentos WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916, WO201385552, WO 2011160119 y US 20100150910, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a PSMA. Se describen dominios de unión al antígeno anti-PSMA a modo de ejemplo en el documento 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 en su totalidad mediante esta referencia. En incluso algunos otros ejemplos, el

dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a FLT3. Se describen dominios de unión al antígeno anti-FLT3 a modo de ejemplo, por ejemplo, en los documentos WO2011076922, US5,777,084, EP0754230, US20090297529 y varios anticuerpos de catálogo comercial (R&D, ebiosciences, Abcam), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a ROR1. En los documentos WO 2011159847, US20130101607 se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-ROR1, cada uno de los cuales se incorpora mediante esta referencia en su totalidad. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a TAG72. Se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-TAG72 en Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997); y Abcam ab691.

[319] En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a FAP. En el documento US 2009/0304718, incorporado en el presente documento mediante esta referencia, se describen dominios de unión al antígeno anti-FAP a modo de ejemplo. En incluso algunos otros ejemplos, el dominio de unión al antígeno del TCR en cuestión se une específicamente a CD44v6. Se describen ejemplos de dominios de unión al antígeno anti-CD44v6 en Casucci et al., 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., Gastroenterology 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.

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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,

30 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, NK1betaB 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 08/504,048. 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

30 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

30 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.

[320] 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.

[321] 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.

[322] El dominio de unión al antígeno puede ser cualquier dominio que se una al antígeno incluyendo, entre otros, 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 (p. ej., scFv), un minicuerpo, un diacuerpo, un anticuerpo de dominio único ("sdAb" o "nanocuerpos" o "camélidos"), o un dominio de unión fc. 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

[323] 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. Los ejemplos de dominios de señalización intracelular para usarse en la TFP o CAR de la divulgación incluyen las secuencias citoplasmáticas del receptor de linfocitos T (TCR) y correceptores que actúan en conjunto para iniciar la transducción de señales después de la participación del receptor de antígenos, así como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia recombinante que tenga la misma capacidad funcional.

[324] 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).

[325] Un dominio de señalización primario regula la activación primaria del complejo TCR de forma estimulante o de forma inhibidora. Los dominios de señalización intracelular primarios que actúan de manera estimuladora pueden contener motivos de señalización que se conocen como motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptores o ITAM. Los ejemplos de ITAM que contienen dominios de señalización intracelular primarios que son de uso particular en la divulgación 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 divulgación comprende un dominio de señalización intracelular, por ejemplo, un dominio de señalización primario de CD3-zeta.

[326] 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.

[327] 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 divulgación.

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.

[328] Las secuencias de señalización intracelular dentro de la porción citoplásmica de la TFP o CAR de la divulgación 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.

[329] 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. 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

[330] 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, el dominio transmembrana está asociado a uno de los demás dominios de TFP o CAR usados. 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.

[331] 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 TFP o CAR se haya unido a un objetivo. Un dominio transmembrana de uso particular en esta divulgación puede incluir al menos 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, tales como enlazadores oligopeptídicos 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.

[332] 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 epítomos 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} .

- 10 **[333]** 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
- 15 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
- 20 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
- 25 (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
- 30 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
5 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.

[334] 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, TFP o CAR comprende el dominio
10 extracelular de PD1. Alternativamente, 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).

[335] En algunas modalidades, la presente divulgación 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 negativamente (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
20 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
25 una TFP que incluye un dominio de unión al antígeno a un objetivo distinto de CD19 o BCMA
30

(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.

[336] 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.

[337] Se contemplan además células alogénicas que expresan CAR en las que se inhibe la 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.

[338] 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).

[339] 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.

[340] 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 divulgación se generan utilizando vectores virales lentivirales.

[341] 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 linfóide 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.

[342] 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.

[343] Una célula linfóide 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*.

[344] 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, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), de modo que la expresión y actividad de PTPN2 se regulan negativamente (por ejemplo, se inhiben) 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 el presente documento puede ser mayor en respuesta al tratamiento con inhibidor de PTPN2 en comparación con una célula linfóide de control que carece de dicho tratamiento. Una célula efectora que expresa TFP o CAR tratada con un inhibidor de PTPN2 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. En algunos otros casos, la liberación de citocinas citotóxicas de una célula efectora que expresa TFP o CAR como se describe en el presente documento puede ser mayor en respuesta al tratamiento con un inhibidor de PTPN2 en comparación con una célula linfóide de control que carece de dicho tratamiento. Las citocinas ilustrativas incluyen IFN γ , TNF α , CSF, TGF β , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, granzima y similares. Una célula efectora que expresa 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 a un tratamiento con inhibidor de PTPN2 en comparación con una célula linfóide de control que no

está expuesta al inhibidor de PTPN2.

- [345]** 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 negativa de la expresión y/o actividad de PTPN2 puede verse afectada por uno o más tipos de inhibidores de PTPN2 divulgados en el presente documento. Cuando se desea, la regulación negativa de la expresión o actividad de PTPN2 tiene lugar de forma transitoria poniendo en contacto las células con una pequeña molécula inhibidora de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (II), (II-1), (II-a), (II-a1), (III), (III-1), (IV) o (IV-1), o un inhibidor de PTPN2 basado en ácido nucleico (por ejemplo, ARNip o ARNsh) que afirma tal regulación negativa transitoriamente 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.
- [346]** 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 divulgación 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.

[347] 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 se produce *ex vivo*. En otras modalidades, la administración de un inhibidor de PTPN2 ocurre *in vivo* antes, simultáneamente con o después de que las células se hayan administrado a un sujeto, donde la célula puede haber estado expuesta previamente o no al inhibidor de PTPN2 *ex vivo*.

[348] En un aspecto, una célula efectora inmunitaria modificada con TFP o CAR completamente humana (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos NK, células KHYG) de la divulgación puede ser un tipo de vacuna para inmunización *ex vivo* y/o terapia *in vivo* en un mamífero incluido un ser humano.

[349] 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 usar para tratar: 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.

[350] 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 divulgación están formuladas en un aspecto para administración intravenosa.

[351] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad que se va 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.

[352] 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.

[353] Un médico puede determinar la cantidad eficaz precisa de las composiciones de la presente divulgación que se van a administrar 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).

[354] En algunos ejemplos, puede desearse administrar linfocitos T activadas a un sujeto y luego volver a extraer sangre (o realizar una aféresis), activar linfocitos T a partir de ellas según la presente divulgación y reinfundir al paciente estos linfocitos T activados y linfocitos T 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 divulgación se administran mediante inyección i.v. Las composiciones de linfocitos T pueden inyectarse directamente en un tumor, ganglio linfático o sitio de infección.

[355] 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 divulgación, creando así un linfocito T que expresa TFP o que expresa CAR de la divulgación.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

[356] 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.

[357] En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto en una forma biológicamente compatible adecuada para su administración para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones. La administración de un compuesto descrito en el presente documento puede realizarse en cualquier forma farmacológica, incluida una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[358] En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se

administra como una sustancia química pura. En algunas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento 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 and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[359] 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.

[360] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, un compuesto descritos en la presente se administra solo o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de un compuesto o composición descrito en la presente puede verse afectada por cualquier método que permita la administración de un compuesto 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, un compuesto descrito en la presente se puede 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. En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra por vía oral.

5 **[361]** En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, una composición farmacéutica adecuada para administración oral se presenta como una unidad discreta tal como una cápsula, sachet o comprimido, 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
10 ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta.

[362] 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
15 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
20 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
25 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
30 pueden contener goma arábica, 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.

- 5 **[363]** 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
- 10 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,
- 15 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.

- [364]** Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) del compuesto activo que pueden
- 20 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
- 25 liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad 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.

- 30 **[365]** Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de

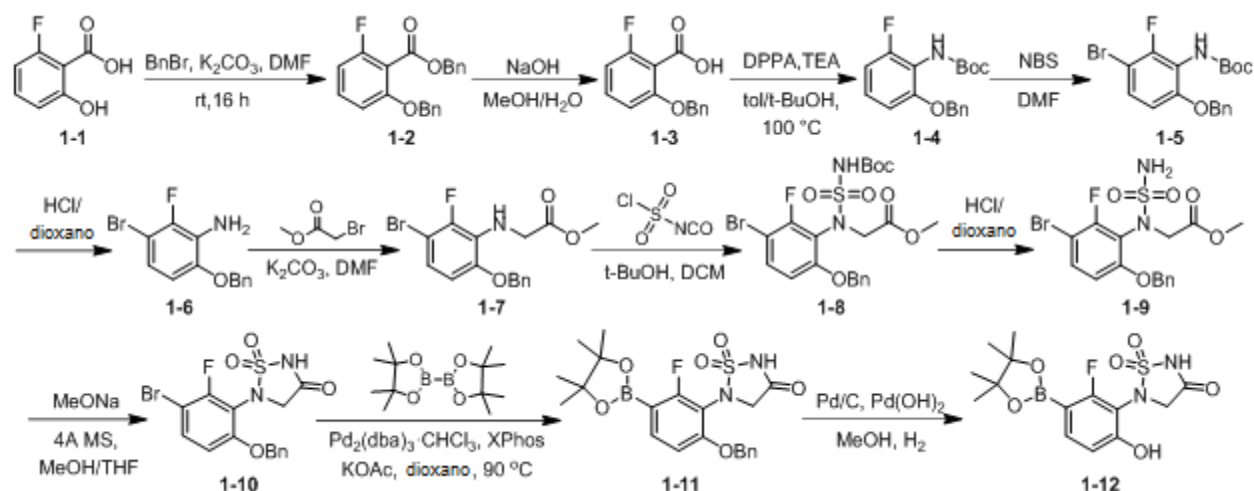
depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como 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.

EJEMPLOS

[366] Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se compraron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich, VWR y similares, y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC anal.) y espectrometría de masas, cuyos detalles se pueden proporcionar en ejemplos específicos.

[367] Las reacciones se elaboraron como se describe específicamente en cada preparación; comúnmente, las mezclas de reacción se purificaban mediante extracción y otros métodos de purificación, como la cristalización y precipitación dependiente de la temperatura y el disolvente. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria mediante HPLC preparativa, por ejemplo, usando rellenos de columna Microsorb C18 o Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones normalmente se controló mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LCMS). La caracterización de los isómeros se realizó normalmente mediante espectroscopia de efecto Nuclear Overhauser (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de forma rutinaria mediante espectrometría de masas y/o espectroscopia de ^1H -NMR. Para la medición de NMR, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$).

[368] **Ejemplo 1a:** Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**1-12**).



[369] Paso A: A una mezcla de **1-1** (110 g, 705,1 mmol, 1 eq) en DMF (1,1 L) se le añadieron BnBr (241,1 g, 1410,2 mmol, 2,0 eq) y K_2CO_3 (292,3 g, 2115,3 mmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se extrajo con 3 x 1 l de EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para dar **1-2** (220 g, bruto). LC-MS m/z : 337,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[370] Paso B: A una mezcla de **1-2** (220 g, bruto, 1 eq) en MeOH (2,2 L) se le añadieron NaOH (107 g, 2682,9 mmol, 3,0 eq) y H_2O (440 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 18 h y luego se extrajo con 3 x 1 l de EA. La fase acuosa se ajustó a $\text{pH}=5-6$ con HCl y se extrajo con 3 x 1 l de EA, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice ($\text{PE}/\text{EA} = 10:1$) para dar **1-3** (120 g, rendimiento del 74,5 %). LC-MS m/z : 247,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[371] Paso C: A una mezcla de **1-3** (120 g, 487 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (480 mL) se le añadieron t-BuOH (480 mL), TEA (98,53 g, 976 mmol, 2,0 eq) y DPPA (201,0 g, 730,5 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (1 litro) y se extrajo con acetato de etilo (1 litro x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice ($\text{PE}/\text{EA} = 3:1$) para proporcionar **1-4** (117,5 g, rendimiento del 75,9 %). LC-MS m/z : 318,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[372] Paso D: A una mezcla de **1-4** (117,5 g, 370 mmol, 1 eq) en DMF (1,1 L) se le añadieron NBS (72,5 g, 407 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se extrajo con 3 x 1 l de EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se

concentró al vacío para dar **1-5** (150 g, bruto). LC-MS m/z : 397,0 $[M+H]^+$.

[373] Paso E: Una mezcla de **1-5** (150 g, bruto, 1,0 eq.) en dioxano/HCl (1 L) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH=8-10 con una solución de NaOH 4 M, después se extrajo con acetato de etilo (1 L x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10:1) para proporcionar **1-6** (65 g, rendimiento del 57,9 %). LC-MS m/z : 297,0 $[M+H]^+$.

[374] Paso F: A una mezcla de **1-6** (65 g, 219,6 mmol, 1,0 eq.) en DMF (600 mL) se le añadieron 2-bromoacetato de metilo (50,4 g, 329,4 mmol, 1,5 eq) y K₂CO₃ (121,4 g, 878,4 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (1 litro) y se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1, 1 litro x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10:1) para proporcionar **1-7** (36 g, rendimiento del 44,5 %). LC-MS m/z : 369,0 $[M+H]^+$.

[375] Paso G: A una mezcla de cloruro isocianatídico de azufre (137 g, 978 mmol, 10 eq.) en DCM (500 ml) se le añadió t-BuOH (72 g, 978 mmol, 10 eq.) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadieron **1-7** (36 g, 97,8 mmol, 1,0 eq.) y TEA (197 g, 1956 mmol, 20 eq.) en DCM (100 ml) a 0 °C bajo N₂. La reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 1 l de DCM, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar **1-8** (70 g, bruto). LC-MS m/z : 546,0 $[M-H]^-$.

[376] Paso H: Una mezcla de **1-8** (70 g bruto, 128 mmol, 1,0 eq.) en dioxano/HCl (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH=8-10 con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con 3 x 500 ml de EA, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE/EA=3:1) para proporcionar **1-9** (24 g, rendimiento del 41,9 %). LC-MS m/z : 446,0 $[M-H]^-$.

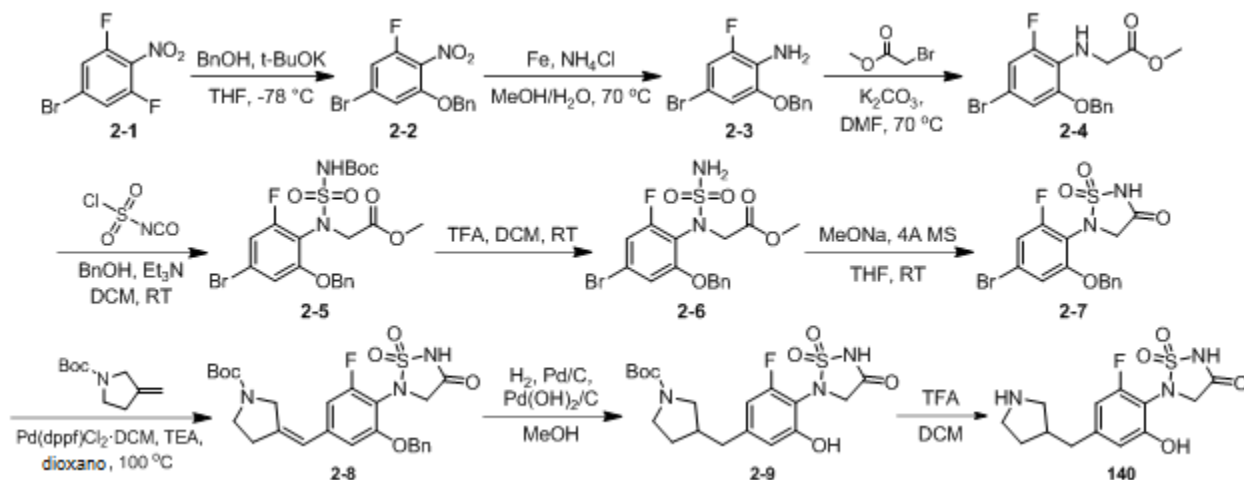
[377] Paso I: A una mezcla de **1-9** (24 g, 31,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (96 mL) y MeOH (48 mL) se le añadieron MeONa (48 mL) y tamices moleculares 4A (50 g) en N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (MeOH/EA = 1:5) para proporcionar **1-10** (15 g, rendimiento del 67,3 %). LC-MS m/z : 414,0 [M-H]⁻.

[378] Paso J: A una mezcla de **1-10** (15 g, 36,1 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (150 mL) se le añadieron KOAc (10,63 g, 108,4 mmol, 3,0 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (22,93 g, 90,3 mmol, 2,5 eq), Xphos (3,4 g, 7,2 mmol, 0,2 eq) y Pd₂(dba)₃ CHCl₃ (3,7 g, 3,6 mmol, 0,1 eq) en N₂. La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (MeOH/EA = 1:5) para proporcionar **1-11** (10 g, rendimiento del 60,0 %). LC-MS m/z : 461,1 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,65 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 0,5H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,24 (m, 3,5H), 6,95 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,22 – 5,17 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 1,20 (s, 12H).

[379] Paso K: A una solución de **1-11** (5,0 g, 10,82 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron Pd(OH)₂/C (500 mg) y Pd/C (500 mg), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en una atmósfera de H₂ (30 psi). La mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con MeOH (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar **1-12** (4,1 g, rendimiento del 96 %). LC-MS m/z : 371,1 [M-H]⁻.

[380] Ejemplo 1b: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-4-(pirrolidin-3-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**140**).



[381] Paso A: A una solución de **2-1** (20,0 g, 84,38 mmol, 1,0 eq.) y BnOH (9,1 g, 84,38 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 mL) se le añadieron t-BuOK (84,38 mL, 84,38 mmol, 1,0 eq.) lentamente a -78 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C en una atmósfera de N₂ durante 15

min, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener **2-2** (13,0 g, 47,4 % de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[382] Paso B: A una solución de **2-2** (13,0 g, 39,88 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (100 ml) se le añadieron Fe (4,5 g, 79,76 mmol, 2,0 eq.) y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche en una atmósfera de N_2 , luego se concentró al vacío y se diluyó con EA (200 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con EA (100 ml). El filtrado se lavó con agua (300 ml x 2) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **2-3** (12 g, bruto) que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS m/z : 296,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[383] Paso C: A una solución de **2-3** (12,0 g, 40,67 mmol, 1,0 eq.) en DMF (120 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de metilo (9,33 g, 61,01 mmol, 1,5 eq.) y K_2CO_3 (9,33 g, 122,02 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se ajustó a pH=5~6 con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EA (200 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/0-5/1) para dar **2-4** (6,5 g, rendimiento del 43,5 %). LC-MS m/z : 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[384] Paso D: A una solución de isocianato de clorosulfonilo (17,3 g, 122,6 mmol, 10,0 eq.) en DCM (30 ml) se le añadió t-BuOH (9,1 g, 122,6 mmol, 10,0 eq.) en DCM (10 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una solución de **2-4** (4,5 g, 12,26 mmol, 1 eq.) y Et_3N (24,7 g, 245,2 mmol, 20,0 eq.) en DCM (20 ml) a la mezcla a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (250 ml) y se lavó con H_2O (300 ml x 2) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **2-5** (5,0 g, rendimiento del 74,7 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS m/z : 547,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[385] Paso E: A una solución de **2-5** (5,0 g, 9,16 mmol, 1,0 eq.) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego el pH se ajustó a 8~9 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con EA (150 ml x 2).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **2-6** (3,2 g, rendimiento del 78,3 %). LC-MS *m/z*: 447,0 [M+H]⁺.

[386] Paso F: A una mezcla de **2-6** (3,2 g, 7,17 mmol, 1,0 eq.) y tamices moleculares 4A (5 g) en THF (50 ml) se le añadió metóxido de sodio (4 ml, 21,52 mmol, 3,0 eq., 5,4 M) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/MeOH (1/0-2/1) para obtener **2-7** (1,36 g, rendimiento del 45,8 %). LC-MS *m/z*: 413,0 [M-H]⁻.

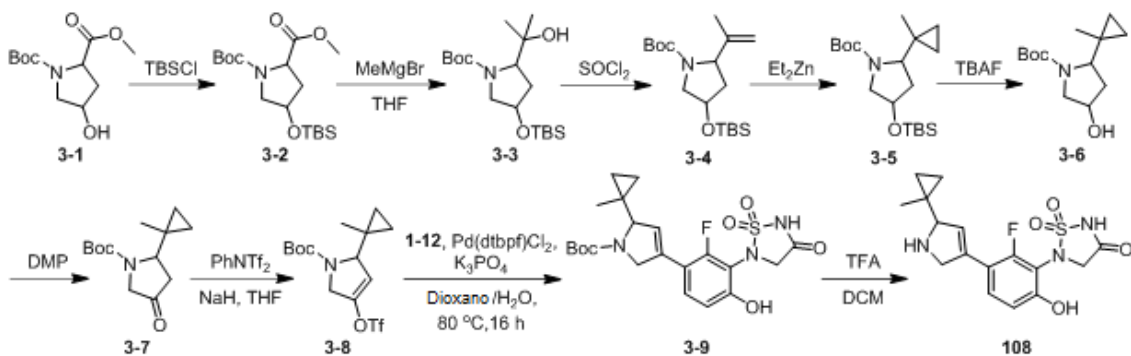
[387] Paso G: Se cargó un tubo sellado con una mezcla de **2-7** (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.), 3-metilenpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0,96 mmol, 5 eq.), TEA (97 mg, 0,96 mmol, 5 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ DCM (16 mg, 0,019 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de Ar durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo (0-100 %) para dar **2-8** en bruto (97 mg, rendimiento del 97,4 %). LC-MS *m/z*: 516,3 [M-H]⁻.

[388] Paso H: A una mezcla de **2-8** (134 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno (30 psi) y luego se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **2-9** (136 mg, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: 518,4 [M-H]⁻.

[389] Paso I: A una mezcla de **2-9** (68 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,75 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con MeOH a -78 °C, se ajustó a pH = 8-9 con NH₃ H₂O (28 % acuoso) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **140** (2,84 mg, rendimiento del 6,6 %). LC-MS *m/z*: 328,3 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,64 – 6,57 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 1H).

[390] Ejemplo 1c: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(5-(1-metilciclopropil)-2,5-

dihidro-1H-pirrol-3-il)fenil)-1,2,5- tiadiazolidin-3-ona (**108**).



[391] Paso A: Una mezcla de **3-1** (10 g, 40,82 mmol, 1,0 eq.), imidazol (8,33 g, 122,41 mmol, 3 eq) y TBSCl (9,3 g, 61,23 mmol, 1,5 eq) en DCM (100 ml) Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (80 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA = 3/1 para obtener **3-2** (12 g, 82 % de rendimiento). LC-MS *m/z*: 360,2 [M+H]⁺.

[392] Paso B: A una mezcla de **3-2** (1 g, 2,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (2,1 ml, 6,3 mmol, 2,25 eq., 3 M) gota a gota a 0 °C en argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA = 3/1 para obtener **3-3** (300 mg, 30 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,77 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,01 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 9H), 1,07 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[393] Paso C: A una mezcla de **3-3** (95 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (10 ml) se le añadieron SOCl₂ (48 mg, 0,40 mmol, 1,5 eq.) y TEA (101 mg, 67 mmol, 3,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA = 5/1 para obtener **3-4** (45

mg, 65 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,80 – 4,60 (m, 2H), 4,39 – 4,14 (m, 2H), 3,48 – 3,28 (m, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,45 – 1,28 (m, 9H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

5 **[394]** Paso D: A una mezcla de ZnEt_2 (0,5 ml, 1 mmol, 2 M) en DCE (2 ml) a -20°C se le añadió CH_2I_2 (508 mg, 2,20 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 10 min en una atmósfera de N_2 . Se añadió a la mezcla una solución de **3-4** (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.) en DCE (1 ml) a -20°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 4 h, luego se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **3-5** (120 mg, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,31 – 4,25 (m, 1H), 3,70 – 3,30 (m, 2 H), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,89 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,59 – 0,49 (m, 1H), 0,41 – 0,12 (m, 3H), -0,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H).

15 **[395]** Paso E: A una mezcla de **3-5** (2,1 g, 5,91 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota TBAF (5 ml, 5 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener **3-6** (2 g, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,36 – 4,27 (m, 1H), 3,68 – 3,36 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 12,2, 4,0$ Hz, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,86 (s, 3H), 0,58 – 0,49 (m, 1H), 0,35 – 0,27 (m, 1H), 0,25 – 0,12 (m, 2H).

20 **[396]** Paso F: A una solución de **3-6** (2 g, 8,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (4,57 mg, 10,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con solución acuosa de NaHCO_3 (50 ml) y se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NaHCO_3 (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA = 4/1 para dar **3-7** (680 mg, 34 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,96 – 3,72 (m, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,87

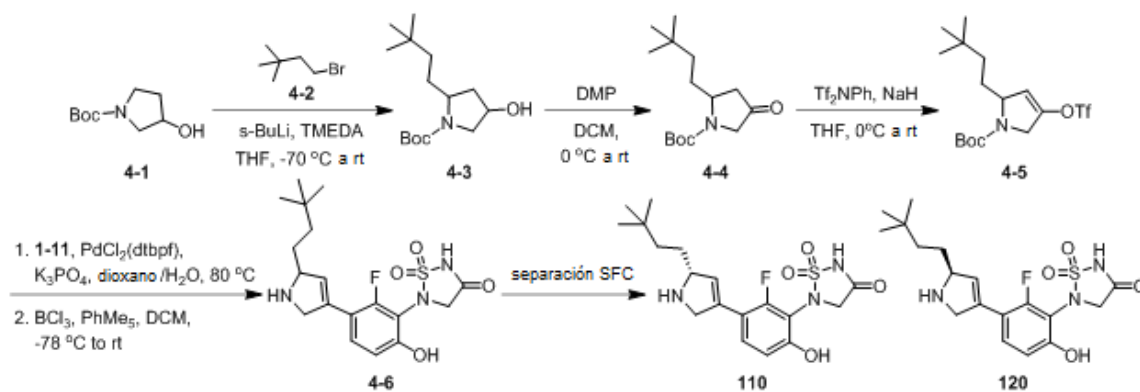
(s, 3H), 0,70 – 0,55 (m, 1H), 0,35 – 0,12 (m, 3H). Alternativamente, **3-7** se pueden preparar en un proceso enantioselectivo y/o usando uno o más bloques de construcción quirales para proporcionar un único enantiómero (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1l), o los dos enantiómeros se pueden separar usando SFC quiral.

5 **[397]** Paso G: A una solución de **3-7** (480 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió NaH (201 mg, 5,02 mmol, 2,5 eq, 60 % en aceite mineral). bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió PhNTf₂ (1,43 g, 4,02 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las capas
10 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **3-8** (600 mg bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[398] Paso H: A una solución de **3-8** (200 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.), **1-12** (200 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) y K₃PO₄ (342 mg, 1,61 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (4 ml) y H₂O (1 ml) se añadió
15 PdCl₂(dtbpf) (35 mg, 0,054 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE en EtOAc (0-30 %) para obtener **3-9** (180 mg, 72 % de rendimiento). LC-MS *m/z*: 466,2 [M-H]⁻.

[399] Paso I: A una solución de **3-9** (200 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.) en DCM anhidro (2 ml) se le
20 añadió TFA (1 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8-9 con NH₃ H₂O a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener **108** (20,5 mg, 10 % de rendimiento). LC-MS *m/z*: 366,1 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 – 4,13 (m, 1
25 H), 3,98 (s, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 0,70 – 0,60 (m, 2 H), 0,54 – 0,44 (m, 2 H).

[400] Ejemplo 1d: Síntesis de 1,1-dióxido de (R)-5-(3-(5-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**110**) y 1,1-dióxido de (S)-5-(3-(5-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**120**).



[401] Paso A: A una solución de **4-1** (3,00 g, 16,04 mmol, 1,0 eq) en THF (80 ml) a -70 °C se le añadió TMEDA (3,70 g, 32,08 mmol, 2,0 eq) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min, luego se añadió gota a gota s-BuLi (1,3 M en hexano, 49,4 ml, 64,16 mmol, 4,0 eq) a -70 °C ~ -65 °C en una atmósfera de argón. Después de agitar a -70 °C ~ -65 °C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de **4-2** (5,80 g, 35,29 mmol, 2,2 eq) en THF (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Esta mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-30 %) para obtener **4-3** (1,63 g, rendimiento 37 %). LC-MS *m/z*: 257,3 [M+H]⁺.

[402] Paso B: A una solución de **4-3** (600 mg, 2,21 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió DMP (1,40 g, 3,32 mmol, 1,5 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0-20 %) para obtener el compuesto **4-4** (250 mg, rendimiento del 42 %). LC-MS *m/z*: 255,2 [M+H+CH₃CN-56]⁺. Alternativamente, **4-4** se pueden preparar en un proceso enantioselectivo y/o usando uno o más bloques de construcción quirales para proporcionar un único enantiómero (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1), o los dos enantiómeros se pueden separar usando SFC quiral.

[403] Paso C: A una solución de **4-4** (250 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 % p/p, 76 mg, 2,79 mmol, 3,0 eq) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se añadió Tf₂NPh (498 mg, 1,40 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener **4-5** (400 mg, bruto), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

[404] Paso D: A una mezcla de **4-5** (200 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq), **1-11** (230 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) y K₃PO₄ (311 mg, 1,47 mmol, 3 eq) en dioxano/H₂O (8 ml/1 ml) se añadió PdCl₂(dtbpf) (32 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0-30 %) para obtener 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, rendimiento del 90 %).

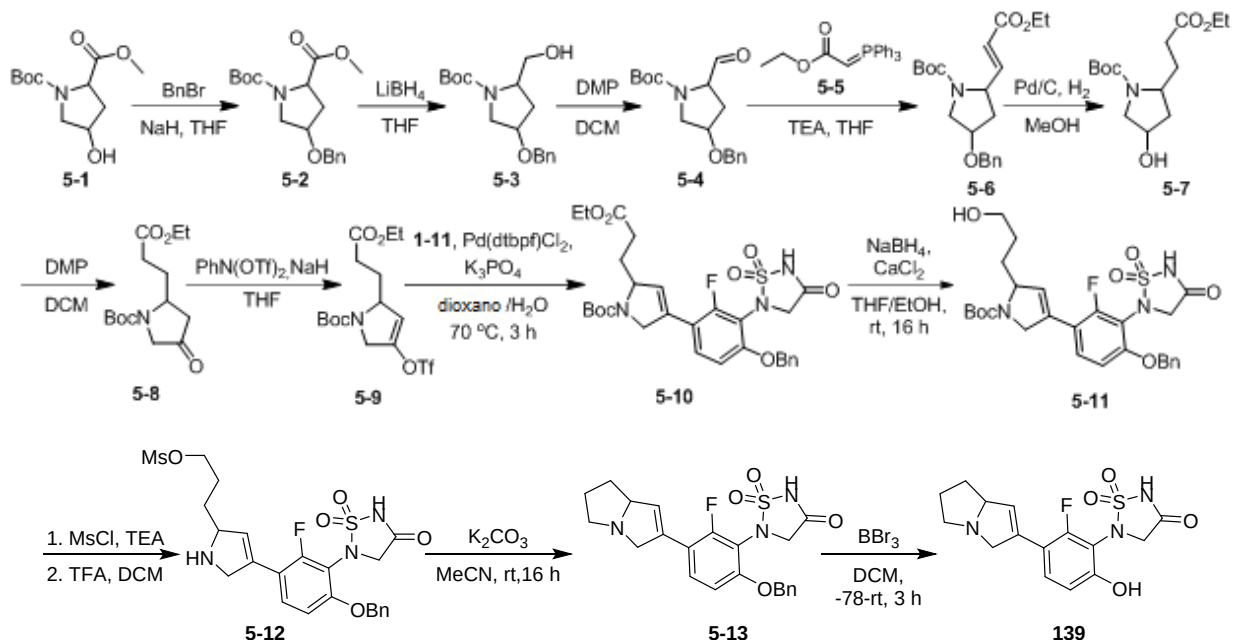
LC-MS *m/z*: 586,6 [M-H]⁻.

[405] Paso E: A una mezcla de 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(3,3-dimetilbutil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) y PhMe₅ (197 mg, 1,33 mmol, 3,0 eq) en DCM (12 ml) a -70 °C se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 6 ml, 6 mmol, 13,6 eq) gota a gota en una atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró al vacío a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con DCM (5 ml) y se enfrió a -70 °C, luego se inactivó cuidadosamente con metanol (15 ml), se ajustó a pH 8 con NH₃/MeOH (7 M) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O + NH₄HCO₃ 0,1 %) para obtener **4-6** (6,5 mg, rendimiento del 3,7 %). LC-MS *m/z*: 396,3 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,73 – 1,66 (m, 2H), 1,30 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H).

[406] Paso F: El compuesto **4-6** se separó mediante SFC quiral (velocidad deflujo: 1,5 ml/min, 40 % de MeOH con 0,1 % de DEA y 60 % de CO₂, columna DAICELCHIRALPAK®IC) para dar dos enantiómeros, que se purificaron adicionalmente por separado mediante método inverso.

cromatografía en columna de fase C18 eluyendo con H₂O:MeCN= 0~22 % con ácido fórmico para dar **110** y **120**. **110**: LC-MS *m/z*: 398,1[M⁺H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,26 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,34 – 1,27 (m, 2H), 0,90 (s, 9H). **120**: LC-MS *m/z*: 398,1 [M⁺H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,35 – 1,27 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

[407] Ejemplo 1e: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(2,3,5,7a-tetrahidro-1H-pirrolizin-6-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**139**).



[408] Paso A: A una solución de **5-1** (25 g, 102 mmol) en THF (250 ml) se le añadió NaH (5,3 g, 132,6 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió BnBr (19 g, 8112,2 mmol) a la mezcla a 0 °C y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA = 3/1 para dar **5-2** (24,5 g, rendimiento del 71,5 %). LC-MS *m/z*: 336,2 [M+H]⁺.

[409] Paso B: A una solución de **5-2** (24,5 g, 73,1 mmol) en THF (250 ml) se le añadió LiBH_4 (2,4 g, 109,7 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). 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 **5-3** (22 g bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS m/z : 308,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[410] Paso C: A una solución de **5-3** (22 g, 71,6 mmol) en DCM (220 ml) se le añadió DMP (45 g, 107 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 (100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (100 ml x 3), luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA = 3/1 para dar **5-4** (16 g, 72 % de rendimiento). LC-MS m/z : 206,2 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

[411] Paso D: A una mezcla de **5-4** (5 g, 16,39 mmol, 1 eq) y TEA (8,29 g, 81,97 mmol, 5 eq) en THF (40 ml) se añadió **5-5** (8,57 g, 24,59 mmol, 1,5 eq) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA = 0-30 % para dar **5-6** (4,36 g, rendimiento del 70,9 %). LC-MS m/z : 276,2 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

[412] Paso E: A una solución de **5-6** (4,36 g, 11,63 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C seco (300 mg). La mezcla se agitó a 40 °C durante 48 h en una atmósfera de H_2 (30 psi), después se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el bruto **5-7** (3 g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS m/z : 288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[413] Paso F: A una solución de **5-7** (3 g, 10,45 mmol, 1 eq) en DCM (40 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (13,3 g, 31,36 mmol, 3 eq) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO_3 (50 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en

Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA = 0-30 % para dar **5-8** (1,98 g, rendimiento del 66,5 %). LC-MS *m/z*: 186,1[M+H-100]⁺. Alternativamente, **5-8** se pueden preparar en un proceso enantioselectivo y/o usando uno o más bloques de construcción quirales para proporcionar un único enantiómero (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1I), o los dos enantiómeros se pueden separar usando SFC quiral.

[414] Paso G: A una solución de **5-8** (1,98 g, 6,39 mmol, 1 eq) en THF (40 ml) se le añadió NaH (556 mg, 13,9 mmol, 2 eq, 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se añadió PhN(OTf)₂ (3,73 g, 10,43 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, luego se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener **5-9** (5 g, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: 418,1 [M+H]⁺.

[415] Paso H: A una mezcla de **5-9** (1,0 g, 2,4 mmol, 1,0 eq.), **1-11** (550 mg, 1,2 mmol, 0,5 eq.) y K₃PO₄ (1,5 g, 7,2 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (20 ml) y agua (3 ml) se añadió Pd(dtbpf)Cl₂ (155 mg, 0,24 mmol, 0,1 eq.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/MeOH (1/0-5/1) para obtener **5-10** (300 mg, rendimiento 21 %). LC-MS *m/z*: 602,2 [M-H]⁻.

[416] Paso I: A una mezcla de **5-10** (300 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) y CaCl₂ (555 mg, 5,0 mmol, 10,0 eq.) en THF (3 ml) y EtOH (3 ml) se le añadió NaBH₄ (152 mg, 4,0 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/MeOH (1/0-4/1) para obtener **5-11** (150 mg, rendimiento 54 %). LC-MS *m/z*: 560,2 [M-H]⁻.

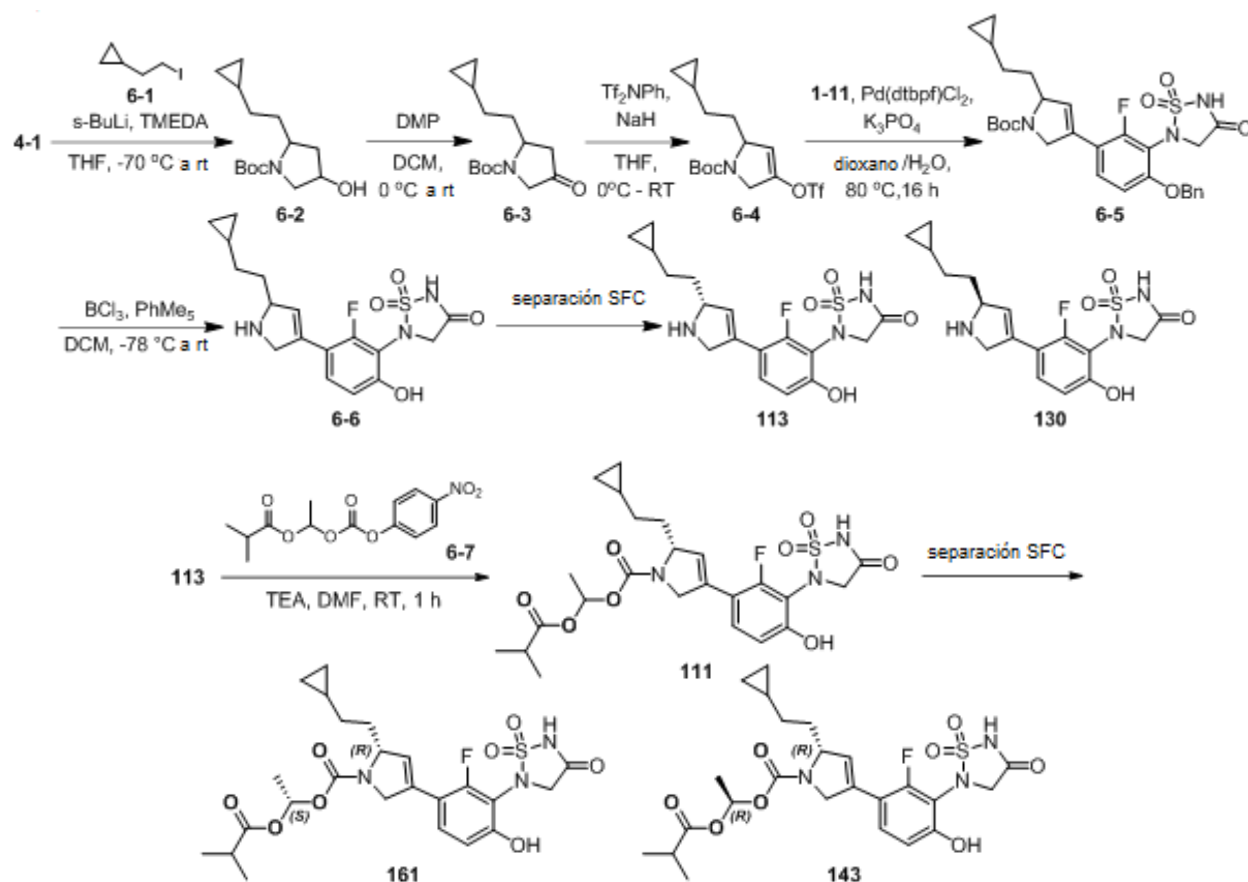
[417] Paso J: A una mezcla de **5-11** (150 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq.) y TEA (135 mg, 1,34 mmol, 5,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió MsCl (77 mg, 0,4 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, luego se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/MeOH (1/0-6/1) para obtener 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento del 87,8 %). LC-MS *m/z*: 638,3 [M-H]⁻.

[418] Etapa K: A una solución de 4-(4-(benciloxi)-3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida para dar **5-12** (45 mg, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: 538,0 [M-H]⁻.

[419] Paso L: Una mezcla de **5-12** (45 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (69 mg, 0,5 mmol, 6,0 eq.) en MeCN (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **5-13** (30 mg, rendimiento del 81,1 %), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: 444,0 [M+H]⁺.

[420] Paso M: A una mezcla de **5-13** (45 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 mL) se le añadió BBr₃ (0,5 mL) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno, luego se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₃ H₂O a -78 °C hasta pH ~8. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (TFA) para obtener **139** (1,3 mg, rendimiento del 4 %). LC-MS *m/z*: 354,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,12 – 4,99 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,66 – 3,49 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 1H), 2,06 – 1,85 (m, 3H).

[421] Ejemplo 1f: Síntesis de (R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-(isobutiriloxi)etilo (**161**) y (R)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (R)-1-(isobutiriloxi)etilo (**143**).



[422] Paso A: A una solución de **4-1** (600 mg, 3,2 mmol, 1,0 eq) en THF (8 ml) a -78 °C se le añadió TMEDA (930 mg, 80,2 mmol, 2,5 eq), luego sec-BuLi (10 ml, 128,4 mmol, 4 eq, 1,3 M) se añadieron gota a gota durante 10 min en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2,5 h a -78 °C en atmósfera de N₂, se añadió una solución de **6-1** (1,38 g, 7,1 mmol, 2,2 eq) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante la noche, luego se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc = 0-30 %

para dar **6-2** (250 mg, rendimiento 31 %). LC-MS *m/z*: 256,3 [M+H]⁺.

[423] Paso B: A una solución de **6-2** (250 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (848 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2).

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc = 0-15 % para dar **6-3** (180 mg, 73 % de rendimiento). LC-MS *m/z*: 239,2 [M+H-56+CH₃CN]⁺. Alternativamente, **6-3** se pueden preparar en un proceso enantioselectivo y/o usando uno o más bloques de construcción quirales para proporcionar un
10 único enantiómero (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1I), o los dos enantiómeros se pueden separar usando SFC quiral.

[424] Paso C: A una solución de **6-3** (180 mg, 0,71 mmol, 1,0 eq) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió NaH (57 mg, 1,42 mmol, 2,0 eq, 60 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió una
15 solución de Tf₂NPh (381 mg, 1,07 mmol, 1,5 eq) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua helada (8 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar **6-4** (110 mg, bruto), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 **[425]** Paso D: A una mezcla de **6-4** (110 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), **1-11** (79 mg, 0,17 mmol, 0,6 eq.) y K₃PO₄ (180 mg, 0,85 mmol, 3 eq.) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió Pd(dtbpf)C₁₂ (20 mg, 0,029 mmol, 0,1 eq.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice
25 eluyendo con EA/MeOH (1/0-4/1) para dar **6-5** (80 mg, 34 % de pureza). LC-MS *m/z*: 570,2 [M-H]⁻.

[426] Paso E: A una solución de **6-5** (80 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) y PhMe₅ (62 mg, 0,42 mmol, 3,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió BCl₃ (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se inactivó mediante la adición de NH₃ H₂O gota a gota a -78 °C hasta pH ~8. La mezcla
30 se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **6-6** (2,13

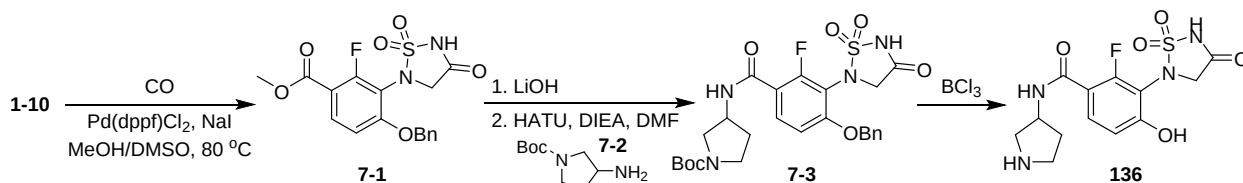
mg). LC-MS m/z : 380,3 [M-H]⁻.

[427] Paso F: El compuesto **6-6** se separó mediante SFC quiral (columna C6 IC) siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 1d** (Paso F) para dar dos enantiómeros, **113** y **130**. **113**: LC-MS m/z : 380,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,1 – 8,80 (br, 3 H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 2H), 0,78 – 0,65 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,11 – 0,04 (m, 2H). **130**: LC-MS m/z : 380,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,4 – 8,70 (m, 3 H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,36 – 1,28 (m, 2H), 0,77 – 0,67 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,11 – 0,04 (m, 2H).

[428] Paso G: A una solución de **113** (50 mg, 0,13 mmol) y **6-7** (39,0 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (40,0 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **111** (54,6 mg). LC-MS m/z : 538,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 6,21-6,11 (m, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 4,54-4,28 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,97-1,69 (m, 2H), 1,46 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 1,23-1,05 (m, 8H), 0,70-0,58 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,01-0,06 (m, 2H).

[429] Paso H: Se separó el compuesto **111** (200 mg) mediante separación SFC para dar dos diastereómeros, que se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener **161** (30,8 mg) y **143** (37,6 mg). **161**: LC-MS m/z : 538,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 6,24-6,10 (m, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,48-4,28 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 2H), 1,46 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 1,22-1,04 (m, 8H), 0,70-0,58 (m, 1H), 0,42-0,31 (m, 2H), 0,02--0,06 (m, 2H). **143**: LC-MS m/z : 538,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,54-4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,22 -1,04 (m, 8H), 0,71-0,58 (m, 1H), 0,41-0,32 (m, 2H), 0,02-0,05 (m, 2H).

[430] **Ejemplo 1g**: Síntesis de 3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxi-N-(pirrolidin-3-il)benzamida (**136**).



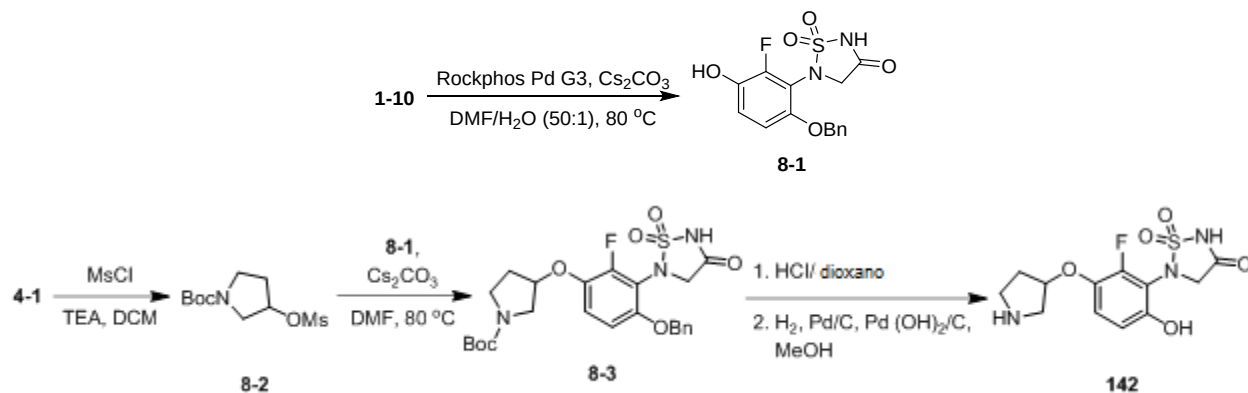
[431] Paso A: A una mezcla de **1-10** (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2 ml) y DMSO (2 ml) se le añadieron NaI (35 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq), TEA (73 mg, 0,72 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (17,6 mg, 0,024 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de CO (50 psi) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EA = 1:5 para obtener **7-1** (60 mg, rendimiento del 63,2 %). LC-MS *m/z*: 393,2 [M-H]⁻.

[432] Paso B: A una mezcla de **7-1** (60 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) en MeOH (6 ml) y H₂O (1,5 ml) se le añadió LiOH H₂O (10 mg, 0,30 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EA = 1:5 para obtener ácido 4-(benciloxy)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (50 mg, rendimiento 86,4 %). LC-MS *m/z*: 379,2 [M-H]⁻.

[433] Paso C: A una mezcla de ácido 4-(benciloxy)-3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en DMF (1 ml) se añadieron **7-2** (36 mg, 0,19 mmol, 1,5 eq), DIEA (249 mg, 0,65 mmol, 5,0 eq) y HATU (22 mg, 0,17 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EA = 1:5 para obtener **7-3** (50 mg, rendimiento del 69,3 %). LC-MS *m/z*: 547,4 [M-H]⁻.

[434] Paso D: A una mezcla de **7-3** (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se le añadieron PhMe₅ (80 mg, 0,54 mmol, 3,0 eq) y BCl₃ (0,5 ml) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se inactivó con MeOH (12 ml) a -70 °C y se ajustó a pH = 8-9 con NH₃ H₂O. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O + NH₄HCO₃ 0,1 %) para obtener **136** (31 mg, rendimiento del 47 %). LC-MS *m/z*: 357,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,63 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H).

[435] Ejemplo 1h: Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**142**).



5 **[436]** Paso A: A una solución de **1-10** (250 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq) en $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (50:1, 3,06 ml) se le añadieron Rockphos Pd G3 (151 mg, 0,180 mmol, 0,3 eq) y Cs_2CO_3 (588 mg, 1,806 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón durante 12 h, después se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0-25 %) para obtener **8-1** (146 mg, 69 % producir). LC-MS m/z : 351,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 **[437]** Paso B: A una solución de **4-1** (1,00 g, 5,24 mmol, 1,0 eq) y TEA (1,06 g, 10,48 mmol, 2,0 eq) en DCM (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió MsCl (919 mg, 8,02 mmol, 1,5 eq) en DCM (5 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre DCM (40 ml x 3) y H_2O (80 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener **8-2** (1,52 g, bruto), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

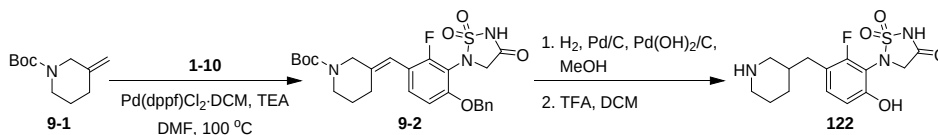
15 **[438]** Paso C: A una solución de **8-2** (180 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq) y **8-1** (359 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq) en DMF (6 ml) se añadió Cs_2CO_3 (553 mg, 1,70 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón en un tubo sellado durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0-50 %) para obtener **8-3** (200 mg, 57 % de rendimiento). LC-MS m/z : 520,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 **[439]** Paso D: A una solución de **8-3** (200 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió

HCl/dioxano (4 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró hasta sequedad para obtener 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (210 mg, bruto), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS m/z : 420,2 $[M-H]^-$.

- 5 **[440]** Paso E: A una solución de 1,1-dióxido de 5-(6-(benciloxi)-2-fluoro-3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (210 mg, 0,49 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron Pd/C (50 mg, 10 % p/p) y Pd(OH)₂/C (50 mg, 20 % p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O + NH₄HCO₃ 0,1 %) para obtener **142** (13,3 mg, rendimiento del 8,5 %). LC-MS m/z : 330,3 $[M-H]^-$;
10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,21 – 2,15 (m, 1H).

- [441] Ejemplo 1i:** Síntesis de 1,1-dióxido de 5-(2-fluoro-6-hidroxi-3-(piperidin-3-ilmetil)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**122**).
15

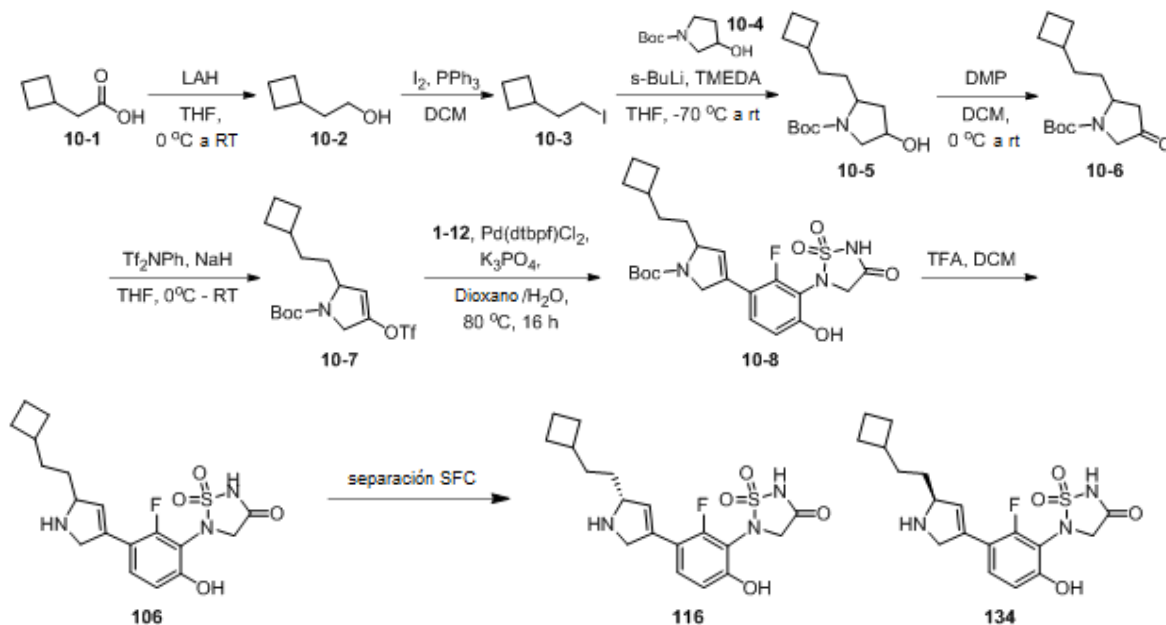


- [442]** Paso A: A una mezcla de **9-1** (250 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq), **1-10** (357 mg, 1,81 mmol, 3 eq) y TEA (303 mg, 3,00 mmol, 5 eq) en DMF (3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂·DCM (51 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h, luego se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc (0-30 %) para obtener **9-2** (260 mg, 82 % producir). LC-MS m/z : 530,3 $[M-H]^-$.
20

- [443]** A una solución de **9-2** (260 mg, 0,49 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron Pd/C (10 % p/p, 80 mg) y Pd(OH)₂/C (20 % p/p, 80 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxibencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, bruto), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS m/z : 442,2 $[M-H]^-$.
25

[444] A una solución de 3-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxibencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío y se diluyó con DCM (5 ml). La mezcla se ajustó a pH 8 con NH_3/MeOH (7 M) y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3 0,1 %) para obtener **122** (7,8 mg, rendimiento del 5 %). LC-MS m/z : 342,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,78 – 2,46 (m, 3H), 2,14 – 1,85 (m, 3H), 1,79 – 1,64 (m, 1H), 1,45 – 1,13 (m, 2H).

[445] Ejemplo 1j: Síntesis de 1,1-dióxido de (R)-5-(3-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**116**) y 1,1-dióxido de (S)-5-(3-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (**134**).



[446] Paso A: Se añadió LiAlH_4 (5,32 g, 140 mmol) en porciones a una mezcla de **10-1** (8 g, 70 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 0 °C-RT durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **10-2** (6,9 g), que se usó directamente en el siguiente paso.

[447] Paso B: A una solución de **10-2** (6,9 g, 6,9 mmol) en DCM (70 ml) a 0 °C se le añadieron PPh_3 (2,35 g, 8,97 mmol) e imidazol (704 mg, 10,35 mmol) y la solución resultante se agitó

durante 5 min. Luego, se añadió I_2 (2,1 g, 8,28 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y después se diluyó con H_2O (80 ml). La capa orgánica se lavó con HCl al 10 % (acuoso) (40 ml) y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado (40 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se añadió éter de petróleo (80 ml) al sólido. Luego se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo (30 ml). El filtrado se combinó y se concentró a 25 °C al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE para dar **10-3** (12 g).

[448] Paso C: A una solución enfriada (-70 °C) de **10-4** (2,2 g, 12 mmol) en THF (30 ml) se le añadió TMEDA (3,50 g, 29 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min, luego se añadió gota a gota s-BuLi (1,3 M en hexano, 27,7 ml, 36 mmol) a -70 °C. Después de agitar a -70 °C durante 3 h, se añadió gota a gota una solución de **10-3** (5 g, 24 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (RT) y se agitó durante 15 h, luego se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (sat. 150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE (0-25 %) para obtener **10-5** (700 mg). LC-MS m/z : 170,1 $[M+H-56]^+$.

[449] Paso D: A una solución enfriada (0 °C) de **10-5** (700 mg, 2,6 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DMP (2,2 g, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se trató con $NaHCO_3$ acuoso (sat. 100 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA en PE (0-20 %) para obtener **10-6** (500 mg). LC-MS m/z : 253,2 $[M+H+CH_3CN-56]^+$. Alternativamente, **10-6** se pueden preparar en un proceso enantioselectivo y/o usando uno o más bloques de construcción quirales para proporcionar un único enantiómero (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento general en el Ejemplo 1I), o los dos enantiómeros se pueden separar usando SFC quiral.

[450] Paso E: A una solución enfriada (0 °C) de **10-6** (500 mg, 1,87 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (60 % p/p, 150 mg, 3,74 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se añadió Tf_2NPh (1 g, 2,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). La

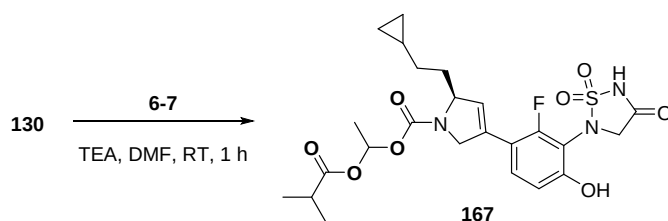
capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener **10-7** (500 mg, bruto), que se usó directamente en el siguiente paso.

[451] Paso F: A una mezcla de **10-7** (500 mg, 1,25 mmol), **1-12** (466 mg, 1,25 mmol) y K₃PO₄ (795 mg, 3,75 mmol) en dioxano/H₂O (10 ml/2 ml) se añadió PdCl₂ (dtbpf) (82 mg, 0,125 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en EA (0-30 %) para obtener **10-8** (300 mg). LC-MS *m/z*: 494,0 [M-H]⁻.

[452] Paso G: A una mezcla de **10-8** (300 mg, 0,606 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (3 ml, 6 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C-RT durante 2 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener **106** (30,41 mg). LC-MS *m/z*: 394,3 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,07 -1,97 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H).

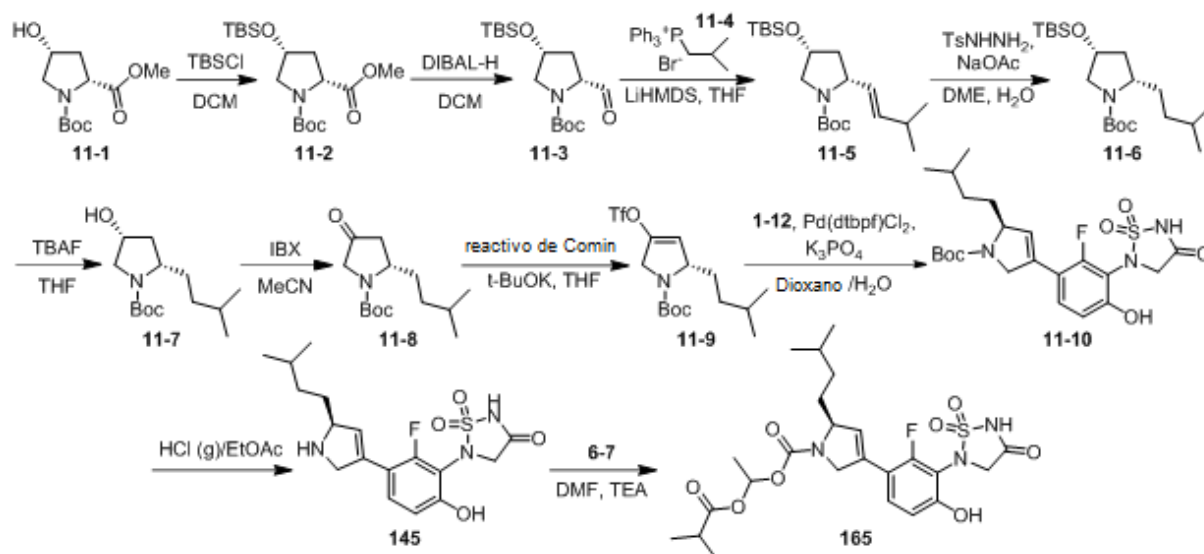
[453] Paso H: El compuesto **106** se separó mediante SFC quiral (columna DAICELCHIRALPAK®IC) siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 1d** (Paso F) para dar dos enantiómeros, **116** y **134**. **116**: LC-MS *m/z*: 394,1 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,46 (br s, 2H), 7,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 2H). **134**: LC-MS *m/z*: 394,1 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 4H), 1,53 - 1,45 (m, 2H).

[454] Ejemplo 1k: Síntesis de (2S)-2-(2-ciclopropiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-(isobutiriloxi)etilo (**167**).



[455] A una solución de **130** (0,1 g, 0,26 mmol) y **6-7** (78,0 mg, 0,26 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió TEA (80,0 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **167** (80,0 mg). LC-MS m/z : 538,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H), 6,24-6,06 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,57-4,26 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,94-1,67 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,22-1,02 (m, 8H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42-0,31 (m, 2H), 0,02-0,05 (m, 2H).

[456] Ejemplo 1I: Síntesis de (2S)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de 1-(isobutiriloxi)etilo (**165**).



[457] Paso A: A una solución de **11-1** (150 g, 0,61 mol) en DCM (900 ml) se le añadieron imidazol (124,6 g, 1,83 mol) y TBSCl (110,3 g, 0,73 mol) a 0~5 °C. La mezcla se calentó a 20-25 °C y se agitó durante 2 h, después se vertió en agua (900 ml) y se separó. La capa orgánica se ajustó a pH = 3~4 con HCl 0,5 M, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (900 ml) y salmuera (750 ml), después se concentró para dar **11-2** (205 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,31-4,28 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,31-2,25 (m,

1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,045 (s, 6H).

[458] Paso B: A una solución de **11-2** (205 g, 0,57 mol) en DCM (1025 ml) se le añadió DIBAL-H (1,03 l, 1,03 mol, 1 mol/l) gota a gota a -70 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h, luego se inactivó con AcOH (68,5 g, 1,14 mol) a -70 °C. La solución transparente e incolora resultante se vertió en tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (820 ml) y se filtró. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **11-3** (140 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,60-9,56 (m, 1H), 4,37-4,07 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,64- 1,42 (m, 9H), 0,92-0,85 (m, 9H), 0,10-0,043 (m, 6H).

[459] Paso C: A una solución de **11-4** (18,2 g, 45,5 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiHMDS (45,5 ml, 45,5 mmol, 1 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se añadió gota a gota **11-3** (10,0 g, 30,3 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con n-heptano (60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se trituró con n-heptano (20 ml) a 25 °C durante 1 h, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (100:1~ 30:1) para dar **11-5** (6,50 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,44-5,40 (m, 1H), 5,13-5,12 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,67- 3,61 (m, 1H), 3,26-3,24 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,98-0,88 (m, 15H), 0,066-0,056 (m, 6H).

[460] Paso D: A una solución de **11-5** (6,50 g, 17,6 mmol) en DME (39 ml) y H₂O (26 ml) se le añadió NaOAc (10,1 g, 123,2 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 80°C, después se añadió TsNHNH₂ (22,9 g, 123,2 mmol) a 80~90°C. La mezcla resultante se agitó a 80~90 °C durante 3 h, luego se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con n-heptano (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) 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 (100:1 ~ 30:1) para dar **11-6** (4,30 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,32-4,27 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00- 1,80 (m, 1H),

1,70-1,47 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,20-1,05 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 15H), 0,08 (s, 6H).

[461] Paso E: A una solución de **11-6** (4,30 g, 11,6 mmol) en THF (17 ml) se le añadió TBAF (11,6 ml, 1 mol/l) gota a gota a 0-5 °C. La mezcla se calentó a 20~30 °C y se agitó durante 1 h, luego se vertió en agua (26 ml) y se diluyó con EtOAc (15 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y luego se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml) dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, 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 (30:1~1:1) para dar **11-7** (1,90 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,40-4,35 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,16- 2,14 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,16-1,15 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[462] Paso F: A una solución de **11-7** (1,90 g, 7,38 mmol) en MeCN (19 ml) se le añadió IBX (5,17 g, 18,5 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, luego se diluyó con MTBE (19 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (100:1 ~ 10:1) para dar **11-8** (1,20 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,30-4,25 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,29- 2,25 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[463] Paso G: A una solución de **11-8** (1,20 g, 4,7 mmol) en THF (12 ml) a -25 °C, se añadió t-BuOK (1,05 g, 9,4 mmol) en porciones. Después de agitar durante 30 min a -25 °C, se añadió gota a gota una solución de reactivo de Comin (3,69 g, 9,4 mmol) en THF (6 ml) a -25 °C. La mezcla se agitó durante 3 h más a -25 °C, luego se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con n-heptano (15 ml) dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con solución de hidróxido de sodio al 10 % (15 ml), se lavó con agua (15 ml) dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 30/1) para dar **11-9** (0,45 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,71-5,66 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 1,73- 1,51 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,30-1,15 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[464] Paso H: Una mezcla de **11-9** (4,65 g, 12 mmol), **1-12** (4,47 g, 12 mmol), K₃PO₄ (7,64 g, 36 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,23 g, 5 % en peso) en dioxano (28 mL) y H₂O (11,6 mL) se

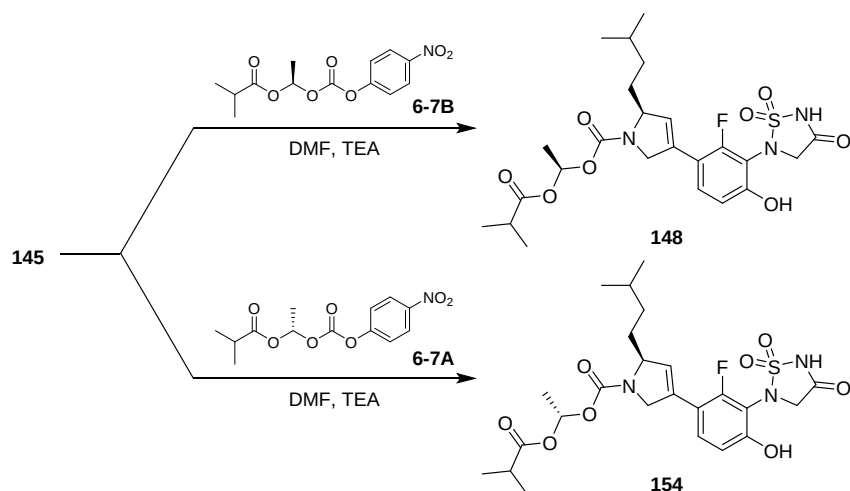
desgasificó y se purgó 3 veces con N₂. La mezcla resultante se agitó durante 5 h, luego se diluyó con EtOAc (15 ml), se filtró a través de Celite y se ajustó a pH = 2~3 con una solución de ácido cítrico (10 % en peso). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar **11-10** (3,50 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,19 (s, 1H), 7,23-7,18 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17-6,14 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,31-4,03 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,13-1,11 (m, 2H), 0,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

[465] Paso I: Se agitó una solución de **11-10** (2,50 g, 5,17 mmol) en HCl(g)/EtOAc (4 M, 17,5 ml) a 20-30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, luego se filtró y la torta de filtración se enjuagó con EtOAc (5 ml) dos veces. La torta de filtración se trituró y se disolvió en agua desionizada (50 ml). Con agitación a 25 °C, el pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de amonio y luego se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró para dar una torta de filtración, luego se molió y se liofilizó con agua desionizada para dar **145** (1,30 g).

LC-MS *m/z*: 384,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,99-9,91 (m, 1H), 9,29-9,06 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

[466] Paso J: A una solución de **145** (30 mg, 0,078 mmol) y **6-7** (23 mg, 0,077 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (8 mg, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **165** (29,3 mg). LC-MS *m/z*: 540,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,23-6,11 (m, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,54-4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 8H), 0,88-0,81 (m, 6H).

[467] Ejemplo 1m: Síntesis de (S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (R)-1-(isobutiriloxi)etilo (**148**) y (S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de (S)-1-(isobutiriloxi)etilo (**154**).



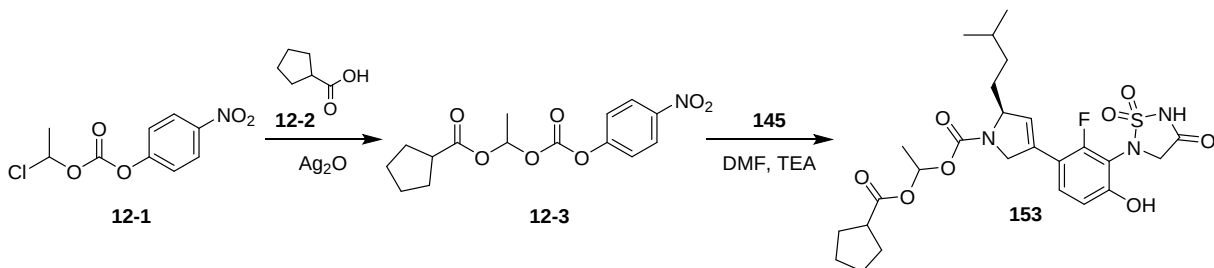
[468] Paso A1: A una solución de **145** (30 mg, 0,078 mmol) y **6-7B** (23 mg, 0,077 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (8 mg, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **148** (32,5 mg).

5 LC-MS m/z : 540,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,23-6,11 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 1,88-1,58 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 8H), 0,88-0,81 (m, 6H).

[469] Paso A2: A una solución de **145** (30 mg, 0,078 mmol) y **6-7A** (23 mg, 0,077 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (8 mg, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **154** (31,6 mg).

10 LC-MS m/z : 540,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,55-4,29 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 4H), 1,19-1,05 (m, 8H), 0,88-0,79 (m, 6H).

[470] Ejemplo 1n: Síntesis de 1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etil (2S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**153**).

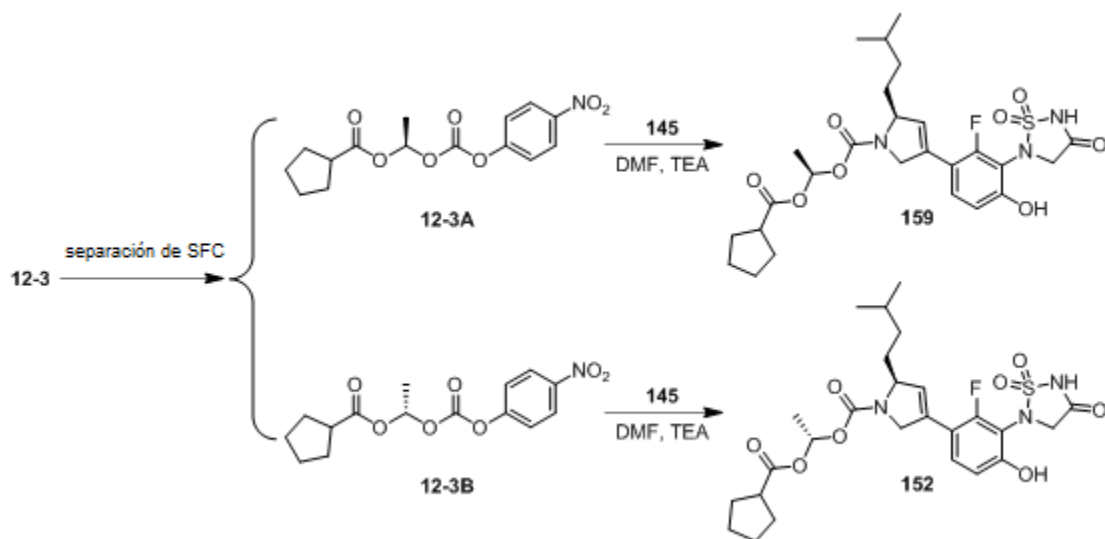


[471] Paso A: A una mezcla de **12-1** (0,5 g, 2,03 mmol) y **12-2** (5 ml) se le añadió Ag₂O (0,47

g, 2,03 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **12-3** (500 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,84 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,88- 2,73 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 11H).

[472] Paso B: A una solución de **145** (30 mg, 0,078 mmol) y **12-3** (25 mg, 0,077 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (8 mg, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **153** (23,8 mg). LC-MS *m/z*: 566,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,22-6,11 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,55-4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 6H), 1,62-1,48 (m, 5H), 1,47 -1,42 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 6H).

[473] Ejemplo 1o: Síntesis de (R)-1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etil (S)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**159**) y (S)-1-((ciclopentanocarbonil)oxi)etil (S)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-isopentil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**152**)



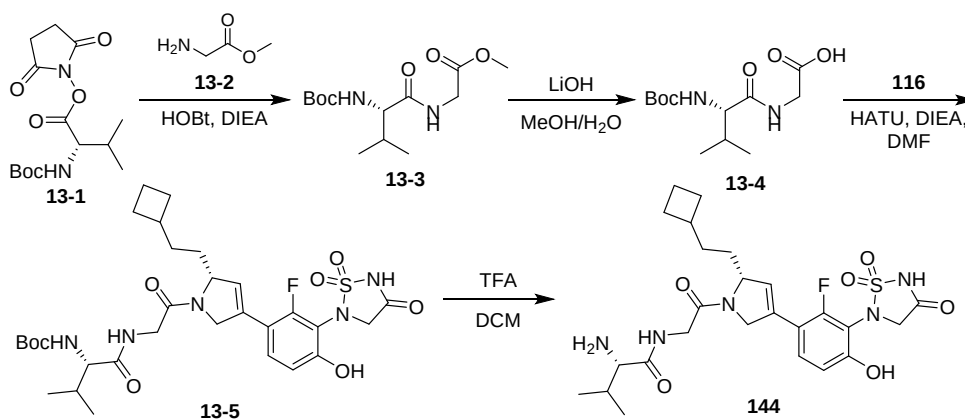
[474] Paso A: Se separó el compuesto **12-3** (300 mg, 0,93 mmol) mediante SFC para obtener **12-3A** (80 mg) y **12-3B** (80 mg).

[475] Paso B1: A una solución de **145** (10 mg, 0,026 mmol) y **12-3A** (8 mg, 0,026 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió TEA (3 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y

después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **159** (3,0 mg). LC-MS m/z : 566,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,22-6,12 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,49-4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 5H), 1,65-1,50 (m, 5H), 1,50-1,42 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 6H).

[476] Paso B2: A una solución de **145** (10 mg, 0,026 mmol) y **12-3B** (8 mg, 0,026 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió TEA (3 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **152** (3,8 mg). LC-MS m/z : 566,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,19-6,14 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,54-4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 6H), 1,65-1,48 (m, 5H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,18-1,06 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 6H).

[477] Ejemplo 1p: Síntesis de (S)-2-amino-N-(2-((R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-3-metilbutanamida (**144**).



[478] Paso A: A una mezcla de **13-1** (0,5 g, 1,59 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIEA (0,62 g, 4,78 mmol), HOBt (0,26 g, 1,91 mmol) y **13-2** (0,22 g, 1,75 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **13-3** (410 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS m/z : 311,2 [M+Na]⁺.

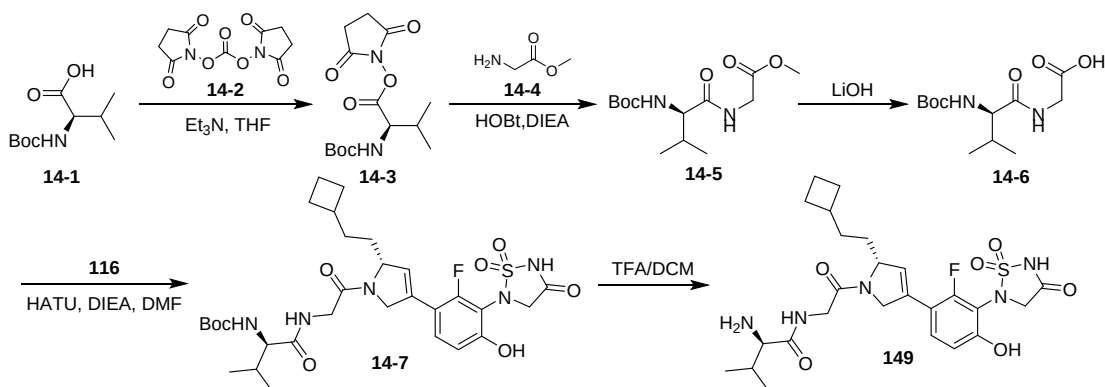
[479] Paso B: A una mezcla de **13-3** (410 mg, 1,42 mmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió NaOH (28,5 mg, 7,12 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con EA (30 ml). La capa acuosa se ajustó a pH=5 con HCl 1 M y se extrajo

con EA (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **13-4** (260 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS *m/z*: 297,1 [M+Na]⁺.

[480] Paso C: A una mezcla de **116** (30 mg, 0,06 mmol) y **13-4** (25,0 mg, 0,09 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (46,0 mg, 0,12 mmol) y DIEA (23,0 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **13-5** (15 mg). LC-MS *m/z*: 650,3 [M-H]⁻.

[481] Paso D: A una solución de **13-5** (15 mg, 0,023 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **144** (3,1mg). LC-MS *m/z*: 550,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,82-4,58 (m, 2H), 4,25-4,05 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,79-3,65 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,63-1,48 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 3H), 1,03-0,89 (m, 6H).

[482] Ejemplo 1q: Síntesis de (R)-2-amino-N-(2-((R)-2-(2-ciclobutiletil)-4-(3-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-2-fluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-oxoetil)-3-metilbutanamida (**149**).



[483] Paso A: A una mezcla de **14-1** (0,5 g, 2,30 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron TEA (0,58 g, 2,77 mmol) y **14-2** (0,71 g, 2,77 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **14-3** (500 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,52 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,23 (dd, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 6H).

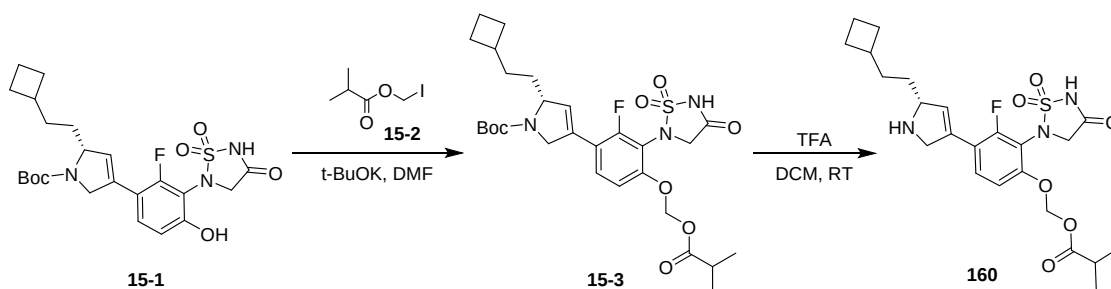
[484] Paso B: A una mezcla de **14-3** (0,3 g, 0,96 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DIEA (0,37 g, 2,87 mmol), HOBt (0,16 g, 1,15 mmol) y **14-4** (0,094 g, 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h, luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **14-5** (100 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS *m/z*: 311,2 [M+Na]⁺.

[485] Paso C: A una mezcla de **14-5** (100 mg, 0,35 mmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió LiOH (17 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, después se diluyó con agua y se lavó con EA (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH=5 con HCl 1 M y se extrajo con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **14-6** (80 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS *m/z*: 297,3 [M+Na]⁺.

[486] Paso D: A una mezcla del compuesto **116** (30 mg, 0,076 mmol) y **14-6** (80,0 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (58,0 mg, 0,15 mmol) y DIEA (29,0 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **14-7** (20 mg). LC-MS *m/z*: 650,3 [M-H]⁻.

[487] Paso E: A una solución de **14-7** (20 mg, 0,03 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **149** (4,45mg). LC-MS *m/z*: 550,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (d, *J* = 30,8 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,95-4,55 (m, 3H), 4,14-4,015 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,12 -2,04 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 3H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 6H).

[488] **Ejemplo 1r**: Síntesis de isobutirato de (R)-(4-(5-(2-ciclobutiletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-(1,1-dióxido-4-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-fluorofenoxi)metilo (**160**).



[489] Paso A: A una mezcla de **15-1** (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió t-BuOK (33,6 mg, 0,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h, luego se añadió a la mezcla **15-2** (68 mg, 0,3 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h y después se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **15-3** (10 mg). LC-MS m/z : 594,2 [M-H]⁻.

[490] Paso B: A una solución de **15-3** (10 mg, 0,017 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC previa para obtener **160** (1,32mg). LC-MS m/z : 494,2 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (s, 3H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,80-5,74 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

[491] Ejemplo 2: ensayo de actividad de la fosfatasa

[492] Evaluación de la selectividad y potencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña

[493] 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 %.

[494] 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.

[495] 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 K_m (constante de Michaelis) de la enzima que se había determinado de forma independiente. La actividad fosfatasa de la enzima PTP se evalúa monitoreando la aparición 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 1 para inhibir PTPN2 y PTP1B. La Tabla 3 resume los valores de IC_{50} .

Tabla 3

	$\leq 1 \mu M$	$> 1 \mu M$
--	----------------	-------------

PTPN2 IC₅₀	101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166	112, 118, 124, 136, 142, 152, 153, 159
PTP1B IC₅₀	101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166	108, 112, 118, 124, 136, 153

[496] Ejemplo 3: Ensayo de liberación de citocinas

[497] Los linfocitos T o NK aislados o PBMC que incluyen linfocitos T modificados (p. ej., linfocitos T no modificados o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) o células tumorales K562 (Estimulador) en presencia de un inhibidor de PTPN2 de molécula pequeña durante 12 a 24 horas (opcionalmente más). Las células respondedoras activadas se inducen a liberar citocina mediante cocultivo a una proporción deseada de células respondedoras:estimuladoras, por ejemplo, 10:1, 5:1 o 1:1. El sobrenadante del cocultivo se recoge después de aproximadamente 20 horas. Estos sobrenadantes se utilizan luego para medir las citocinas liberadas, como IL-2 e IFN-g, mediante inmunoensayos ELISA o LEGENDplex (BioLegend) según el protocolo del fabricante. 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 (p. ej., IL-2 o IFN-g) por parte de los linfocitos T en respuesta al antígeno al que se la célula respondedora se une.

[498] Ejemplo 4: Ensayo de proliferación celular

[499] Las células inmunitarias (p. ej., PBMC, linfocitos T no modificados, linfocitos T transgénicos OT-1 o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas de CD3/CD28 (p. ej., CD3/CD28 CTS Dynabeads), antígeno de ovoalbúmina (SIINFEKL, péptido

OVA), células tumorales deficientes en MHC (p. ej., células K562) o células que expresan antígenos reactivos a CAR (p. ej., HER2 o CD19) en presencia de una molécula pequeña inhibidora de PTPN2 durante 12 a 24 horas (opcionalmente más). También se puede inducir la proliferación de las células inmunitarias activadas (linfocitos T que expresan CAR) mediante el cocultivo con una línea celular tumoral objetivo (p. ej., K562, OVCAR3 o Raji) que puede comprender el antígeno tumoral objetivo al que se une la TFP o el CAR. Normalmente, las células objetivo se irradian, se lavan y se cuentan. Se evalúa la proliferación de las células inmunitarias efectoras, normalmente de 3 a 10 días después de la estimulación. El Cellometer mide el número de células por ml y la viabilidad de las células y mediante citometría de flujo (Cytek Aurora). 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.

[500] Ejemplo 5: Ensayo de citotoxicidad

[501] Las células inmunitarias efectoras (p. ej., linfocitos T o NK no modificados, o linfocitos T que expresan TFP o CAR) se activan con perlas CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) o células tumorales objetivo apropiadas (p. ej., K562) en el presencia de un inhibidor de PTPN2, tal como un compuesto de Fórmula (I), durante 12-24 horas (opcionalmente más). Las células diana (p. ej., células cancerosas o tumorales) se distinguen de las células inmunitarias respondedoras mediante la expresión de una etiqueta fluorescente (p. ej., RFP o GFP). 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, 24 horas), se evalúa el número de células objetivo y la viabilidad de las células objetivo midiendo la abundancia de células que contienen la etiqueta fluorescente mediante citometría de flujo (Cytek Aurora). Este ejemplo es para demostrar que la inhibición de PTPN2 por un inhibidor de PTPN2 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.

[502] Ejemplo 6: Ensayo de destrucción de CAR-T

[503] 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 o RFP (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 o RFP y se expandieron en IL-2, hIL7 y hIL15. Acto seguido, los CAR-T se cultivan conjuntamente con una línea tumoral positiva para HER-2 marcada con fluorescencia (p. ej., OVCAR-3) o una línea negativa para HER-2 (p. ej., HEK293T) durante 18 a 24 h en una proporción de células efectoras:objetivo 1:1.

[504] Los CAR-T se tratan previamente con DMSO al 0,1 % (control de vehículo) o un inhibidor de PTPN2 durante el cocultivo con líneas celulares en las concentraciones indicadas. 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. El porcentaje de muerte se evalúa calculando el número 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 células CAR-T tratadas con DMSO como control.

[505] Ejemplo 7: Ensayo de tumor de xenoinjerto de transferencia de células adoptivas CAR-T

[506] Para estudios in vivo con CAR-T, a ratones atímicos se les implantan xenoinjertos OVCAR. Después de alcanzar un tamaño adecuado de 50-100mm³, aproximadamente 10⁶ 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.

[507] Ejemplo 8: Ensayo de tumor singeneico de transferencia de células adoptivas de ratón

[508] A ratones C57BL/6 congénicos Thy1.1 se les implantan aproximadamente 5×10^5 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 $\sim 50\text{-}100 \text{ mm}^3$, los ratones con tumores recibirían una transferencia intravenosa de aproximadamente 1×10^6 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 un período de tiempo determinado y se lavan en PBS antes de la transferencia adoptiva a animales portadores de tumores.

[509] 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. 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 eficaz 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 activados en el bazo, ganglios linfáticos y/o en tumores.

[510] Ejemplo 9: Ensayo de cambio de movilidad usado para determinar la potencia de los inhibidores de PTPN2

[511] 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.

[512] Ejemplo 10: Ensayo de cambio de movilidad (MSA) usado para determinar la potencia de los inhibidores de PTPN1 (también conocido como PTP1B)

[513] 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 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.

10 **[514] Ejemplo 11:** Inhibición del crecimiento celular y regulación por incremento del MHC inducida por IFN γ de B16F10

[515] 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 μ l 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 los compuestos a las células en un rango de dilución de 100 μ M a 0,001 μ M con una concentración final de DMSO del 0,1 % en presencia o ausencia de IFN γ de ratón recombinante (0,5 ng/ml). Después de 3 días de tratamiento, el crecimiento celular se evalúa mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo según el protocolo recomendado por el fabricante.

15 El porcentaje de inhibición del crecimiento se calcula con relación al control "DMSO/con IFN γ ". En estos mismos momentos, la regulación positiva del MHC se evalúa mediante citometría de flujo tiñendo las células con anticuerpos anti-MHC de ratón (clon anti-ratón H-2Kd SF1-1.1 o clon H2Kb/H-2Db 28-8-6, BioLegend) según el protocolo recomendado por el fabricante. Se espera que las células tratadas con un compuesto que inhibe PTPN2 muestren un aumento en los niveles superficiales de MHC de manera mediada por IFN γ .

20

25

[516] Ejemplo 12: Ensayo de activación y señalización de linfocitos T de ratón mediante citometría de flujo.

[517] 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

30

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. Alternativamente, se utilizan anti-CD3 unido a la placa (1 a 5 µg/ml) y anti-CD28 soluble. Después de 2 días de estimulación, el estado de activación y los niveles de STAT1 o STAT5 fosforilados se evalúan mediante citometría de flujo. Los niveles de expresión de CD25, CD69 y PD1 indican el estado de activación de las células por célula y se evalúan mediante las intensidades medias de fluorescencia (MFI) de CD25 y CD69. Para la señalización, las células se fijan en un tampón de fijación y posteriormente se permeabilizan con metanol helado o Perm Buffer III (BD Biosciences o BioLegend) y se tiñen con anticuerpos anti-fosfo-STAT1 o anti-fosfo-STAT5 conjugados con flúor (Cell Signaling Technology). La mediana de la intensidad de fluorescencia de las STAT fosforiladas indica el estado de activación de las células inmunitarias.

[518] Ejemplo 13: Eficacia in vivo de compuestos en modelos de tumores singénicos de ratón

[519] *Inoculación y tratamientos de células tumorales*

[520] Las células se cultivan hasta el paso 3 in vitro. Se inoculan por vía subcutánea un total de 1×10^5 células viables MC-38, B16F10, CT26.WT o EMT-6 en el flanco derecho de ratones hembra C57Bl/6 (5-6 semanas de edad) o ratones BALB/C el día 0. El volumen de inyección es de 0,1 ml y está compuesto por una mezcla 1:1 de PBS y Matrigel® (Corning, NY, EE. UU.). Los tumores tienen el mismo tamaño, son aleatorios y los tratamientos se inician en un cronograma diario o dos veces al día.

[521] El volumen del tumor se calcula tres veces por semana. Las medidas de largo (L) y ancho (W) del tumor se toman mediante un calibrador electrónico y el volumen se calcula según la siguiente ecuación: $V = L \times W^2/2$. Los ratones se sacrifican cuando el volumen del tumor es $\leq 2000 \text{ mm}^3$ o se producen ulceraciones en la piel. Siguiendo el procedimiento general descrito en este ejemplo, el tratamiento de ratones que portaban tumores MC-38 con un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (Compuesto A) durante 21 días provocó la remisión tumoral completa en cada animal del grupo de tratamiento (n = 8). La Fig. 1 representa los resultados del tratamiento de ratones que portaban tumores MC-38 con un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (Compuesto B), demostrando una remisión

completa de los tumores MC-38 en cada animal de cada grupo de tratamiento (n = 10) en cronogramas de dosificación de una y dos veces al día.

[522] *Reexposición tumoral*

[523] Los animales que eliminaron los tumores MC-38 originales después del tratamiento con un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (Compuesto B) se vuelven a exponer aproximadamente 30 días después del final del período de tratamiento con la misma cantidad de células MC-38 que en el implante original como se menciona anteriormente, pero en el flanco contralateral del animal. A un grupo de control de ratones sin tratamiento previo se le implanta la misma cantidad de células MC-38 en el flanco derecho. Como se muestra en la Fig. 2, todos los animales del grupo sin tratamiento previo desarrollaron tumores (n = 5), mientras que el 90 % de los animales reexpuestos permanecieron libres de tumores 20 días después de la implantación, lo que demuestra que la memoria inmunológica antitumoral de los animales tratados con un inhibidor de PTPN2 descrito en el presente documento persiste incluso después de que se haya completado el régimen de tratamiento.

[524] *Análisis de linfocitos T infiltrantes de tumores.*

[525] Se sacrifican ratones portadores de tumores y los tumores se extirpan y procesan para el aislamiento de células individuales con un disociador GentleMACS Octo (Miltenyi) y se procesan para tinción por citometría de flujo. Para evaluar la activación de los linfocitos T y el inmunofenotipo de las células inmunitarias infiltrantes, las muestras se tiñen en la superficie con anticuerpos conjugados con fluoróforo contra CD62L, CD44, CD25, PD1, TIM3, CD45, CD8 y CD69, incluido un tinte de viabilidad (Zombie NIR). El tratamiento de ratones portadores del tumor MC-38 con un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (Compuesto A) produjo un aumento en la infiltración de linfocitos T CD8+ en tumores de aproximadamente 2 veces en comparación con la de los ratones tratados con vehículo.

[526] *Análisis de biomarcadores específicos de tumores*

[527] Se sacrifican los ratones portadores de tumores, se extirpan los tumores y se congelan en nitrógeno líquido. Los fragmentos de tumores congelados se pulverizan y se maceran en un tampón de lisis celular con tecnología de señalización celular con un cóctel inhibidor de fosfatasa y proteasa Halt (Thermo Fisher) y se procesan para transferencia Western. Fosfo-STAT1 (Y701) (CST), expresión de MHC1 H-2Kb (clon Y-3), PD-L1 y actina (CST) se evalúan

mediante transferencia Western utilizando procedimientos estándar. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en la expresión de pSTAT1 y MHC-1 (H-2Kb) en tumores después del tratamiento con el Compuesto B.

[528] *Ensayo de citometría de flujo pSTAT5 en sangre entera de ratón*

- 5 **[529]** 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, CO₂ 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
10 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
15 (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
20 informa como un cambio en veces del compuesto tratado con respecto a los grupos de animales tratados con vehículo.

[530] *Tinción con granzima B de ensayo de citometría de flujo de linfocitos T CD8 en bazo de ratón*

- [531]** Los ratones se sacrifican el día 7 de la dosificación con el compuesto y se extirpan los
25 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
30 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).

[532] *Medición de citocinas en plasma de ratón.*

[533] 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 múltiples en el grupo de animales de control del vehículo.

[534] Ejemplo 14: ensayo de p-STAT1 de esplenocitos primarios de ratón

[535] Se aíslan bazo de ratones C57/Bl6 (4-6 semanas de edad; Charles Rivers) y se aíslan células individuales mediante alteración mecánica. Los glóbulos rojos se lisan con tampón ACK y los esplenocitos se siembran en placas de 96 pocillos con fondo en U a 250 000 células/pocillo con medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 %, 2-mercaptoetanol 50 nM, penicilina 100 U/ml y 100 µg /ml de estreptomicina). Se dispensan acústicamente (Eco) diluciones en serie de compuestos de la presente divulgación en DMSO y se activan los esplenocitos con IFNα1 de ratón (10 ng/ml; Peprotech) durante 5 horas. A continuación, los esplenocitos se fijan con PFA al 2 % durante 20 minutos y se resuspenden en tampón FACS para la tinción superficial de anti-CD8, seguido de la permeabilización con BD Phosflow Perm Buffer III y la tinción con anticuerpo conjugado anti p-STAT1-BV421. La mediana de la intensidad fluorescente de p-STAT1 se informa en linfocitos T CD8+ mediante citometría de flujo (Cytek Aurora). Uno o más compuestos de la presente divulgación, incluidos el Compuesto A y el Compuesto B, aumentaron pSTAT1 a una EC₅₀ de menos de 4

μM , tal como menos de 3 μM , menos de 2,5 μM , menos de 2 μM , menos de 1,5 μM , menos de 1 μM , menos de 0,75 μM , menos de 0,5 μM o menos de 0,25 μM .

[536] Ejemplo 15: Ensayo de p-STAT5 de esplenocitos primarios de ratón

[537] Se aíslan bazo de ratones C57/Bl6 (4-6 semanas de edad; Charles Rivers) y se aíslan células individuales mediante alteración mecánica. Los glóbulos rojos se lisan con tampón ACK y los linfocitos T CD3⁺ se purifican con un kit de aislamiento de linfocitos T pan-CD3 (Biolegend) y se siembran en placas de 96 pocillos con fondo en U a 50 000 células/pocillo con medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 %, 2-mercaptoetanol 50 nM, penicilina 100 U/ml y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina). Las diluciones en serie de compuestos de la presente divulgación en DMSO se dispensan acústicamente (Echo). Los linfocitos T se tratan durante 30 minutos y luego se transfieren a una placa recubierta de anti-CD3 (5 $\mu\text{g/ml}$) con anti-CD28 soluble (Biolegend, 10 $\mu\text{g/ml}$). Las células se activan durante alrededor de 48 horas y posteriormente se procesan para citometría de flujo. Las células se fijan con PFA al 2 % durante 20 minutos y se resuspenden en tampón FACS para la tinción superficial de anti-CD8, anti-CD25 y anti-CD69, seguido de permeabilización con BD Phosflow Perm Buffer III y tinción con anticuerpo conjugado anti p-STAT5-PE. La intensidad fluorescente media de p-STAT5 se informa en linfocitos T CD8⁺ mediante citometría de flujo (Cytek Aurora). Uno o más compuestos de la presente divulgación, incluyendo el Compuesto A y el Compuesto B, aumentaron pSTAT5 a una EC_{50} de menos de 4 μM , tal como menos de 3 μM , menos de 2,5 μM , menos de 2 μM , menos de 1,5 μM , menos de 1 μM , menos de 0,75 μM , menos de 0,5 μM , menos de 0,25 μM , menos de 0,1 μM , menos de 0,075 μM o menos de 0,050 μM .

[538] Ejemplo 16: Depuración intravenosa (iv) en rata, volumen de distribución y biodisponibilidad oral

[539] Para los estudios farmacocinéticos en ratas (Sprague-Dawley), los pesos de los animales son aproximadamente de 180 a 300 g y se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno durante al menos 3 días antes del inicio de cualquier estudio. A un grupo de animales se le dosifica por vía intravenosa (IV) el compuesto de prueba, 2 mg/kg en HP-beta-CD al 20 % o Captisol al 20 %, el pH se ajusta por encima de 4 con HCl 1 N o NaOH. La concentración de la solución de dosificación IV es de 0,4 mg/ml del compuesto de prueba. El tiempo de muestreo de sangre es 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis

intravenosa. A otro grupo de animales se les dosifica oralmente (vo) el compuesto de prueba, 10, 30, 100 y 300 mg/kg en HP-beta-CD al 20 % o Captisol al 20 %, con el pH ajustado por encima de 3 mediante HCl o NaOH 1 N. El volumen de dosificación oral es de 10 ml/kg del compuesto de prueba. El tiempo de muestreo de sangre es 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 después de la dosificación oral (vo).

[540] Las muestras de sangre (0,2 ml/muestra) se colocan en tubos que contienen K2EDTA como anticoagulante y se mantienen en hielo antes de la centrifugación a aproximadamente 6800 g durante 6 minutos a 28 °C para separar el plasma de las células sanguíneas. Las muestras de plasma obtenidas se almacenan congeladas a aproximadamente -70 °C. La determinación de la concentración del artículo de prueba (TA) en plasma de rata SD se realiza mediante métodos bioanalíticos LC-MS/MS no validados. Las muestras estándar y de control de calidad se procesan de la misma manera y al mismo tiempo que las muestras PK analíticas que contienen K2EDTA como anticoagulante. El profármaco y el fármaco activo en los estándares de calibración, controles de calidad y muestras de PK se extraen del plasma mediante precipitación de proteínas inactivando ciertas cantidades de muestras de plasma con 300 o 400 µl de metanol que contiene el estándar interno específico. Después de mezclar y centrifugar minuciosamente, se obtiene el sobrenadante para el análisis LC-MS/MS.

[541] La cuantificación se realiza mediante una regresión lineal de las proporciones de área de pico (TA/IS) a una curva de calibración construida con estándares de calibración en el rango de concentración designado de TA en plasma. Los estándares de calibración son aceptables si las concentraciones del estándar retrocalculadas no difieren en más de $\pm 20\%$ de los valores nominales. Los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando la concentración en plasma de rata individual con el programa farmacocinético certificado por la FDA Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, Mountain View, CA). Todas las concentraciones informadas como valores distintos de cero se utilizan para calcular la media de concentración. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) son los valores observados. La pendiente λ_z de la fase de eliminación se obtiene mediante regresión lineal utilizando al menos tres concentraciones de la fase de eliminación terminal. La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) se calcula utilizando la relación $t_{1/2} = 0,693/\lambda_z$. El perfil de área bajo la concentración plasmática en función del tiempo desde el momento cero hasta el infinito

(AUC_∞) y el momento cero hasta el momento de la última muestra de plasma cuantificable (AUC_{último}) se calculan con un análisis no compartimental (NCA) mediante el método de interpolación lineal trapezoidal lineal. La depuración corporal total (CL) se calcula a partir de la dosis dividida por el AUC_∞. La media del tiempo de residencia (MRT_{último}) se calcula utilizando el área bajo el primer momento estadístico de la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUMC_{último}) dividido por el AUC_{último}. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) se calcula mediante el producto de CL y la media del tiempo de residencia (MRT_{último}).

[542] El porcentaje de biodisponibilidad en ratas se calcula con base en la ecuación 1.

10 Ecuación 1

$$\% F (rata) = \frac{AUC_{po} * Dosis_{IV}}{AUC_{IV} * Dosis_{po}}$$

donde F es la biodisponibilidad, AUC_{po} es el área bajo la curva del fármaco oral, AUC_{IV} es el área bajo la curva del fármaco intravenoso, Dosis_{IV} es la dosis intravenosa y Dosis_{po} es la dosis oral.

15 **[543]** Se observó que un inhibidor de PTPN2 de la presente divulgación (Compuesto B) exhibe una biodisponibilidad oral de al menos 1 %, tal como al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 % o incluso más en una o más de las dosis analizadas de 10, 30, 100 o 300 mg/kg en ratas. Se observó que la exposición aumenta proporcionalmente en el mismo rango de dosificación, mostrando un AUC_{último} de al menos 200 ng*h/mL, como al menos 300, al menos 400, al menos 500, al menos 750, al menos 1000, al menos 1500, al menos 2000, al menos 3000, al menos 4000 o al menos 5000 ng*h/ml en una o más de las dosis analizadas.

[544] Ejemplo 17: Estabilidad del plasma de ratón

25 **[545]** Se prepara una solución madre de un compuesto de la presente divulgación a una concentración de 10 mM en DMSO (Fisher Scientific). Para este ensayo, se prepara una solución de trabajo de 0,5 mM diluyendo 5 µL de solución madre con 95 µL de DMSO. La estabilidad plasmática del compuesto de prueba se analiza a 37 °C utilizando una mezcla de plasma humano y de varias especies animales. Se mezcla una alícuota de 5 µL de compuesto

de prueba 500 μM (en DMSO al 100 %, v/v) con 495 μL de plasma (la concentración final del compuesto de prueba es 5 μM), luego se dispensan 50 μL de cada mezcla a los 96 tubos de pocillos y se incubaron a 37 °C. Después de 0, 1, 2 y 4 horas de incubación en una incubadora con agitación, las reacciones se terminan mediante la adición de 100 μL de acetronitrilo (enfriado con hielo) que contiene verapamilo 50 nM como estándar interno. Todas las incubaciones se realizan por duplicado. Las placas se agitan vigorosamente utilizando un mezclador de vórtice para microplacas Fisher Scientific. Luego las muestras se centrifugan a 4000 rpm durante 10 minutos (4 °C). Los sobrenadantes (30 μL) se transfieren a placas limpias de 96 pocillos profundos. A cada pocillo se le añaden 170 μL de agua ultrapura (Milli-Q, Millipore Corporation) con ácido fórmico al 0,1 % (v/v) (Fisher Chemical), se mezcla completamente y se somete a análisis LC/MS/MS en modo de ionización positiva MRM.

[546] Todas las muestras se analizan mediante un espectrómetro de masas (Sciex Qtrap 5500/6500) acoplado con un sistema HPLC Shimadzu. El sistema HPLC consta de un desgasificador de la serie Shimadzu, bombas de gradiente cuaternario binario, un calentador de columna acoplado a un muestreador automático y una columna de HPLC Luna Omega 5 μm C18 100 Å, columna LC de 50 x 2,1 mm, que eluye con un gradiente de fase móvil que consiste en la Solución A (0,1 % de agua con ácido fórmico) y Solución B (0,1 % de acetronitrilo con ácido fórmico). La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Todos los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo o negativo (ES+ o ES-).

[547] La concentración relativa de un compuesto de prueba se evalúa mediante comparación de la relación analito/área del pico IS. Los datos se representan gráficamente por porcentaje de la relación del área del pico en cada momento respecto al valor restante en el momento cero (%).

[548] Se observó que uno o más profármacos de la presente divulgación liberan el compuesto activo correspondiente después de una incubación de 1, 2 o 4 horas en plasma. Por ejemplo, menos del 25 %, tal como menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 % del profármaco quedaba en la muestra después de 1, 2 o 4 horas de incubación en plasma. Utilizando este ensayo, se ha evaluado la capacidad de ciertos profármacos de la Tabla 1 para liberar el compuesto activo correspondiente después de la incubación en plasma

de ratón. La Tabla 4 resume el porcentaje de profármaco restante después de 4 horas de incubación en plasma de ratón.

Tabla 4

	≤ 25 %	25 a 90 %
Compuesto restante a las 4 h (%)	111, 121, 143, 147, 150, 152, 154, 155, 156, 157, 160, 161, 163, 164	146, 148, 149, 151, 153, 158, 159, 162, 165, 166

[549] Ejemplo 18: Solubilidad cinética

5 **[550]** La solubilidad cinética acuosa se puede definir como la concentración a la que se precipita un compuesto tras la adición de una solución de DMSO en un tampón acuoso. Una solución madre de un compuesto de la presente divulgación (10 mM en DMSO) se diluye con DMSO o tampón KPBS hasta una concentración de 100 μ M. A continuación, se pipetea 5 μ L de solución madre de 10 mM en 495 μ L de DMSO o KPBS. La concentración de trabajo final es 100 μ M (DMSO, 1 %).

10 **[551]** Luego se sella la solución anterior con cinta selladora y se agita a 150 RPM durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la incubación, la solución se centrifuga durante 10 minutos a 4000 rpm a temperatura ambiente y se recoge el sobrenadante. El sobrenadante (10 μ L) se mezcla con 90 μ L de solución de parada (acetonitrilo helado) que contiene un estándar interno, luego se agita durante aproximadamente 2 minutos y se centrifuga durante 10 minutos a 4000 rpm a 4 °C. Luego se transfiere el sobrenadante (50 μ L) a una placa limpia y profunda de 96 pocillos, seguido de la adición de 50 μ L de agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %. Después de mezclar con vórtice, las muestras se analizan mediante LC-MS/MS.

15 **[552]** Todas las muestras se analizan utilizando un sistema LC/MS Triple Quad Agilent Technologies 6430. El sistema HPLC consta de un cromatógrafo líquido Agilent 1290 Infinity acoplado a un muestreador automático (Agilent 1290 Infinity LC Injector HTC) y una columna de HPLC Phenomenex Gemini-NX, C18, 3,0 μ m o Phenomenex Lunar, C8, 5,0 μ m (Phenomenex, Torrance, CA), eluyendo con un gradiente de fase móvil que consiste en la Solución A (0,1 % de agua con ácido fórmico) y la Solución B (0,1 % de acetonitrilo con ácido fórmico). La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Todos los analitos se detectan

20

25

con ionización por electropulverización en modo positivo o negativo (ES+ o ES-).

[553] La relación del área del pico del compuesto de prueba en KPBS = Área del pico del compuesto de prueba / Área del pico del estándar interno en KPBS. La relación del área del pico del compuesto de prueba en DMSO = Área del pico del compuesto de prueba / Área del pico del estándar interno en DMSO. La solubilidad cinética del compuesto de prueba = (la relación del área del pico de KPBS/la relación del área del pico de DMSO)*100 (µM).

[554] 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.