

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 844 374**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 215/40</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4375</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2016 PCT/US2016/067925**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17112730**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2016 E 16826549 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020 EP 3394033**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

**22.12.2015 US 201562270931 P**  
**19.04.2016 US 201662324502 P**  
**09.09.2016 US 201662385341 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2021**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)**  
**1801 Augustine Cut-Off**  
**Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**LAJKIEWICZ, NEIL;**  
**WU, LIANGXING y**  
**YAO, WENQING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 844 374 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente solicitud se refiere a compuestos farmacéuticamente activos. La divulgación proporciona compuestos, así como sus composiciones y sus usos. Los compuestos modulan la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1 y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades que incluyen enfermedades infecciosas y cáncer.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] El sistema inmune juega un papel importante en el control y la erradicación de enfermedades tales como el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas suelen desarrollar estrategias para evadir o inhibir el sistema inmunológico con el fin de favorecer su crecimiento. Uno de estos mecanismos es la alteración de la expresión de moléculas coestimuladoras y co-inhibidoras expresadas en células inmunes (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). El bloqueo de la señalización de un punto de control inmunitario inhibitorio, como el PD-1, ha demostrado ser una modalidad de tratamiento prometedora y eficaz.

15

[0003] Muerte celular programada-1 (PD-1), también conocida como CD279, es un receptor de superficie celular expresado en células T activadas, células T asesinas naturales, células B, y macrófagos (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23: 515-548; Okazaki y Honjo, Trends Immunol 2006, (4): 195-201). Funciona como un sistema de retroalimentación negativa intrínseca para prevenir la activación de las células T, lo que a su vez reduce la autoinmunidad y promueve la auto-tolerancia. Además, también se sabe que PD-1 desempeña un papel fundamental en la supresión de la respuesta de células T específicas de antígeno en enfermedades como el cáncer y la infección viral (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

20

25

[0004] La estructura de PD-1 se compone de una inmunoglobulina extracelular variable como dominio seguido de una región transmembrana y un dominio intracelular (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). El dominio intracelular contiene dos sitios de fosforilación ubicados en un motivo inhibidor inmunorreceptor basado en tirosina y un motivo conmutador inmunorreceptor basado en tirosina, lo que sugiere que PD-1 regula negativamente las señales mediadas por el receptor de células T. PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), y difieren en sus patrones de expresión. La proteína PD-L1 se regula positivamente en macrófagos y células dendríticas en respuesta al tratamiento con lipopolisacáridos y GM-CSF, y en células T y células B tras la señalización del receptor de células T y del receptor de células B. PD-L1 también se expresa altamente en casi todas las células tumorales, y la expresión aumenta aún más después del tratamiento con IFN- $\gamma$  (Iwai et al, PNAS 2002, 99 (19): 12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64 (3): 1140-5). De hecho, se ha demostrado que el estado de expresión de PD-L1 del tumor es pronóstico en múltiples tipos de tumores (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6 (7): 5449-5464). La expresión de PD-L2, por el contrario, está más restringida y se expresa principalmente por células dendríticas (Nakae et al, J Immunol 2006, 177: 566-73). La ligadura de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 en las células T entrega una señal que inhibe la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ , así como la proliferación celular inducida por la activación del receptor de células T (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32 (3): 634-43; Freeman y col., J Exp Med 2000, 192 (7): 1027-34). El mecanismo implica el reclutamiento de fosfatasa SHP-2 o SHP-1 para inhibir la señalización del receptor de células T como la fosforilación de Syk y Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). La activación del eje de señalización de PD-1 también atenúa la fosforilación del bucle de activación de PKC- $\theta$ , que es necesaria para la activación de las vías NF- $\kappa$ B y AP1, y para la producción de citocinas como IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter y col, Eur J Immunol 2002, 32 (3): 634-43; Freeman y col, J Exp Med 2000, 192 (7): 1027-34).

30

35

40

45

50

[0005] Algunos compuestos que son útiles como inhibidores de la PD-1 de la interacción proteína/proteína/PD-L1 se describen en el documento WO 2015/034820 A1 y WO 2015/160641 A2.

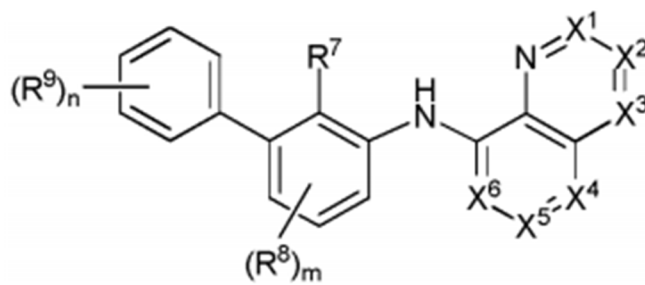
[0006] Varias líneas de evidencia de los estudios preclínicos en animales indican que PD-1 y sus ligandos regulan negativamente las respuestas inmunes. Se ha demostrado que los ratones deficientes en PD-1 desarrollan glomerulonefritis de tipo lupus y miocardiopatía dilatada (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). Utilizando un modelo LCMV de infección crónica, se ha demostrado que la interacción PD-1/PD-L1 inhibe la activación, expansión y adquisición de funciones efectoras de células T CD8 específicas de virus (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Juntos, estos datos apoyan el desarrollo de un enfoque terapéutico para bloquear la cascada de señalización inhibitoria mediada por PD-1 con el fin de aumentar o "rescatar" la respuesta de las células T. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos compuestos que bloqueen la interacción PD-1/proteína PD-L1/proteína.

55

60

**RESUMEN**

65 [0007] La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables constituyentes se definen en el presente documento y en las reivindicaciones.

**[0008]** La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

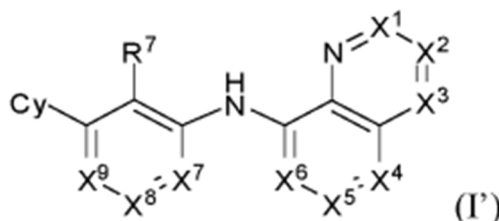
**[0009]** La presente invención proporciona adicionalmente compuestos y composiciones que pueden usarse en los procedimientos de modulación o inhibición de la interacción PD-1/proteína PD-L1/proteína, que comprende administrar a un individuo un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

**[0010]** La presente invención proporciona adicionalmente compuestos y composiciones que se pueden usar en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### I. Compuestos

**[0011]** La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, los compuestos de Fórmula (I'):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

X<sup>1</sup> es N o CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> es N o CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>;

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no son todos simultáneamente N;

en donde X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> no son todos simultáneamente N;

X<sup>7</sup> es N o CR<sup>8a</sup>;

X<sup>8</sup> es N o CR<sup>8b</sup>;

X<sup>9</sup> es N o CR<sup>8c</sup>;

Cy es C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>,

5 NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>;

10 R<sup>7</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup>;

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>11</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> independientemente seleccionados;

20 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, halo, CN, OR<sup>10</sup>, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, en donde cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> y R<sup>10</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>d</sup> seleccionados independientemente;

25 o dos sustituyentes R<sup>9</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fenilo condensado, un anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, un anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros o un anillo C<sub>3-10</sub> cicloalquilo condensado, en donde el anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y en donde el anillo de fenilo condensado, anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros y anillo C<sub>3-10</sub> cicloalquilo condensado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

30 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

35 cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>d</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

40

45

50

55

60

65

cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 R<sup>n</sup> sustituyentes seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>r</sup>, OR<sup>r</sup>, SR<sup>r</sup>, C(O)R<sup>r</sup>, C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, C(O)OR<sup>r</sup>, OC(O)R<sup>r</sup>, OC(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NHR<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(O)OR<sup>r</sup>, C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NR<sup>r</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NOH)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>C(=NCN)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)R<sup>r</sup>, S(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r</sup>; en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>p</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NOH)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NCN)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>; en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>h</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>i</sup> seleccionados independientemente de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi de R<sup>i</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono de heterocicloalquilo de 4 a 10

miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4,5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4,5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4,5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>i</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4,5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>k</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>o</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 seleccionados independientemente sustituyentes R<sup>h</sup>; y

cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>r</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquino, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquino de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alquiltio, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, fenilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub> alquilo;

con la condición de que R<sup>7</sup> sea distinto de NH<sub>2</sub>, cuando X<sup>8</sup> sea CR<sup>8b</sup> y X<sup>7</sup> y X<sup>9</sup> sean cada uno N; y el compuesto es distinto de (1R, 5S, 6R)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3.4-b]pirazin-5-ilo)amino)fenilo)-5-(fluorometilo)-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amina o (1S, 5R, 6S)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3.4-b]pirazin-5-ilo)amino)fenilo)-5-(fluorometilo)-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amina.

**[0012]** La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

X<sup>1</sup> es N o CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> es N o CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>;

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no son todos simultáneamente N;

en donde X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> no son todos simultáneamente N;

X<sup>7</sup> es N o CR<sup>8a</sup>;

X<sup>8</sup> es N o CR<sup>8b</sup>;

X<sup>9</sup> es N o CR<sup>8c</sup>;

Cy es C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>;

5 R<sup>7</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, OH, ciclopropilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, ciclopropilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo y C<sub>1-4</sub> alcoxi de R<sup>7</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halo, OH, CN u OCH<sub>3</sub> y cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H y C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, OH, CN o OCH<sub>3</sub>; R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alquenilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, halo, CN, OH, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, en donde cada R<sup>10</sup> es independientemente H o C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halo, OH, CN y C<sub>1-4</sub> alcoxi y en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alquenilo y C<sub>2-4</sub> alquinilo de R<sup>8</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, C<sub>1-4</sub> alquilo y C<sub>1-4</sub> alcoxi; o dos sustituyentes R<sup>9</sup> adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo condensado, un anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, un anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros o un anillo condensado de C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, en donde el anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y en donde el anillo fenilo condensado, anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros y un anillo condensado de C<sub>3-10</sub> cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente o 1 o 2 sustituyentes R<sup>9</sup> independientemente seleccionados;

10 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

15 cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R<sup>d</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>9</sup> independientemente seleccionados;

20 cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> independientemente seleccionados;

25 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2,

3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

5 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> independientemente seleccionados; o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>h</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>l</sup> seleccionados independientemente de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; o dos grupos R<sup>n</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de heterocicloalquilo como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S;

30 o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

35 o dos sustituyentes R<sup>9</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>i</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>k</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

45 o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>o</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y

50 cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquino, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, y C<sub>2-4</sub> alquino de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

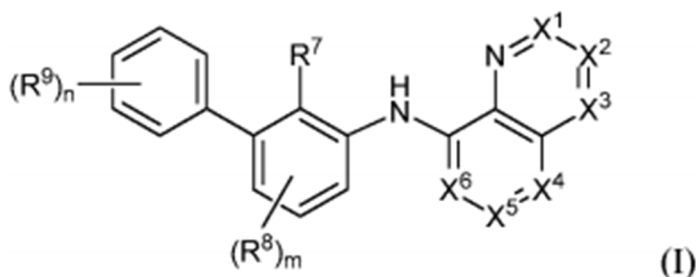
55 cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, fenilo, C<sub>3-6</sub> heterocicloalquilo cicloalquilo, de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, fenilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub> alquilo;

60 con la condición de que R<sup>7</sup> sea distinto de NH<sub>2</sub>, cuando X<sup>8</sup> sea CR<sup>8b</sup> y X<sup>7</sup> y X<sup>9</sup> sean cada uno N; y el compuesto es distinto de (1R, 5S, 6R)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3.4-b]pirazin-5-ilo)amino)fenilo)-5-(fluorometilo)-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amina o (1S,5R,6S)-5-(2,6-difluoro-3-((2-metoxipirido[3.4-b]pirazin-5-ilo)amino)fenilo)-5-(fluorometilo)-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-amina.

**[0013]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), Cy es distinto de 3-amino-1-fluorometilo-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-ilo. En ciertos casos, cuando cualquiera de R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> o R<sup>8c</sup> es F, Cy no es 3-amino-1-fluorometilo-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-ilo. En ciertos casos, cuando cualquiera de R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> o R<sup>8c</sup> es halo, Cy no es 3-amino-1-fluorometilo-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-ilo. En ciertos casos, cuando R<sup>7</sup> es F, Cy es no 3-

amino-1-fluorometilo-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-ilo. En ciertos casos, cuando R<sup>7</sup> es halo, Cy es no 3-amino-1-fluorometilo-2-oxa-4-azabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-ilo.

- 5 **[0014]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), Cy es C<sub>6-10</sub> arilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En ciertas realizaciones, Cy es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En ciertas realizaciones, Cy es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En determinadas formas de realización, Cy es fenilo no sustituido.
- 10 **[0015]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), Cy es C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En ciertas realizaciones, Cy es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente.
- 15 **[0016]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), Cy es heteroarilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En determinadas realizaciones, Cy es piridilo, primidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1.2-b]tiazolilo, purinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente.
- 20 **[0017]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), Cy es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En determinadas realizaciones, Cy es azetidino, azepanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, morfolino, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tropanilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo y tiomorfolino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En algunas formas de realización, Cy es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, Cy es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo no sustituido.
- 25 **[0018]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> es CR<sup>8b</sup> y X<sup>9</sup> es CR<sup>8c</sup>. En ciertos casos, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> son cada uno H.
- 30 **[0019]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> es N y X<sup>9</sup> es N. En ciertos casos, R<sup>8a</sup> es H.
- 35 **[0020]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> es N y X<sup>9</sup> es CR<sup>8c</sup>. En ciertos casos, R<sup>8a</sup> y R<sup>8c</sup> son cada uno H.
- 40 **[0021]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> es CR<sup>8b</sup> y X<sup>9</sup> es N. En ciertos casos, R<sup>8a</sup> y R<sup>8c</sup> son cada uno H.
- 45 **[0022]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es N, X<sup>8</sup> es CR<sup>8b</sup> y X<sup>9</sup> es CR<sup>8c</sup>. En ciertos casos, R<sup>8a</sup> y R<sup>8c</sup> son cada uno H.
- 50 **[0023]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es N, X<sup>8</sup> es N y X<sup>9</sup> es CR<sup>8c</sup>. En ciertos casos, R<sup>8c</sup> es H.
- 55 **[0024]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup> es N, X<sup>8</sup> es CR<sup>8b</sup> y X<sup>9</sup> es N. En ciertos casos, R<sup>8b</sup> es H.
- [0025]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> son cada uno N.
- [0026]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

- 15  $X^1$  es N o  $CR^1$ ;  
 $X^2$  es N o  $CR^2$ ;  
 $X^3$  es N o  $CR^3$ ;  
 $X^4$  es N o  $CR^4$ ;  
 $X^5$  es N o  $CR^5$ ;  
 $X^6$  es N o  $CR^6$   
 en donde  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  no son todos simultáneamente N;  
 en donde  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  no son todos simultáneamente N;  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^9$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{1-6}$  haloalquilo,  $C_{1-6}$  haloalcoxi,  $C_{6-10}$  arilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros,  
 25 heterocicloalquilo de 4-10 miembros,  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo- $C_{1-4}$  alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo, CN,  $NO_2$ , O una,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NHR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^a)R^a$ ,  $C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , y  $S(O)_2NR^aR^a$ , en donde el  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{6-10}$  arilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo- $C_{1-4}$  alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^9$  cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^b$ ;  
 $R^7$  es  $C_{1-4}$  alquilo, halo, CN, OH, ciclopropilo,  $C_{2-4}$  alquino,  $C_{1-4}$  alcoxi,  $C_{1-4}$  haloalquilo,  $C_{1-4}$  haloalcoxi,  $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$  alquilo,  $-N(C_{1-4}$  alquilo) $_2$ ,  $OR^{11}$ ,  $NHOR^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $OC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $C(=NR^{11})R^{11}$ ,  $C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$ ,  $S(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $S(O)_2R^{11}$  y  $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ , en donde el  $C_{1-4}$  alquilo, ciclopropilo, alquino  $C_{2-4}$  y  $C_{1-4}$  alcoxi de  $R^7$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halo, OH, CN u  $OCH_3$  y cada  $R^{11}$  está seleccionado independientemente de H y  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, OH, CN u  $OCH_3$ ;  
 cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{2-4}$  alqueno,  $C_{2-4}$  alquino, halo, CN, OH,  $C_{1-4}$  alcoxi,  $C_{1-4}$  haloalquilo,  $C_{1-4}$  haloalcoxi,  $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-4}$  alquilo,  $-N(C_{1-4}$  alquilo) $_2$ ,  $OR^{10}$ ,  $NHOR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $OC(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})R^{10}$ ,  $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)NR^{10}R^{10}$ ,  $S(O)_2R^{10}$  y  $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ , en donde cada  $R^{10}$  es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, OH, CN y  $C_{1-4}$  alcoxi y en donde  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{2-4}$  alqueno y  $C_{2-4}$  alquino de  $R^8$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN,  $C_{1-4}$  alquilo y  $C_{1-4}$  alcoxi;  
 50 o dos sustituyentes  $R^9$  adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo condensado, un anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, un anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros o un anillo condensado de  $C_{3-10}$  cicloalquilo, en donde el anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y en donde el anillo fenilo condensado, anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros y el anillo condensado de  $C_{3-10}$  cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 seleccionados independientemente sustituyentes  $R^9$  o 1 o 2 independientemente seleccionados sustituyentes  $R^b$ ;  
 cada  $R^a$  se selecciona independientemente de H, CN,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-4}$  haloalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{6-10}$  arilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo- $C_{1-4}$  alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo-, en donde el  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{6-10}$  arilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros,  $C_{6-10}$  arilo- $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{3-10}$  cicloalquilo- $C_{1-4}$  alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- $C_{1-4}$  alquilo de  $R^a$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes  $R^d$ ;
- 65

cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R<sup>d</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>q</sup> independientemente seleccionados;

cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>i</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>i</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> independientemente seleccionados; o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>h</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>j</sup> seleccionados independientemente de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alquenilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de heterocicloalquilo como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S;

o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

5 o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>i</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

10 o dos sustituyentes R<sup>k</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o cualesquiera dos R o sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y

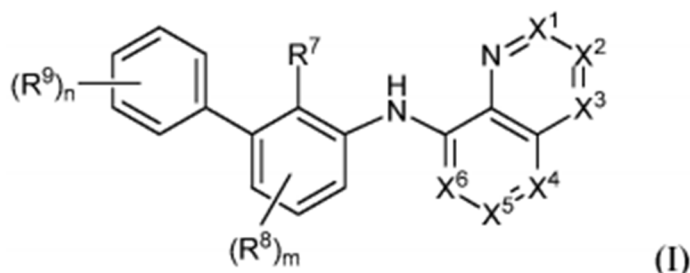
15 cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquinilo, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, y C<sub>2-4</sub> alquinilo de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

20 cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, en donde C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4, 5, o 6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub> alquilo;

25 el subíndice n es un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5; y

el subíndice m es un número entero de 1, 2 o 3.

[0027] La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

45 X<sup>1</sup> es N o CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> es N o CR<sup>5</sup>;

50 X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no son todos simultáneamente N;

en donde X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> no son todos simultáneamente N;

55 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o R<sup>4</sup> sustituyentes R<sup>b</sup>;

65 R<sup>7</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, OH, ciclopropilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>,

NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, donde cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H y C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, OH, CN o OCH<sub>3</sub>;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, halo, CN, OH, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, en donde cada R<sup>10</sup> es independientemente H o C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, OH, CN y C<sub>1-4</sub> alcoxi y en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquino de R<sup>8</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, C<sub>1-4</sub> alquilo y C<sub>1-4</sub> alcoxi;

10 o dos sustituyentes R<sup>9</sup> adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo condensado, un anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, un anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros o un anillo condensado de C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, en donde el anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y en donde el anillo fenilo condensado, el anillo heterocicloalquilo condensado de 5-7 miembros, el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros y el anillo C<sub>3-10</sub> cicloalquilo condensado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

20 cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros de R<sup>d</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes de R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

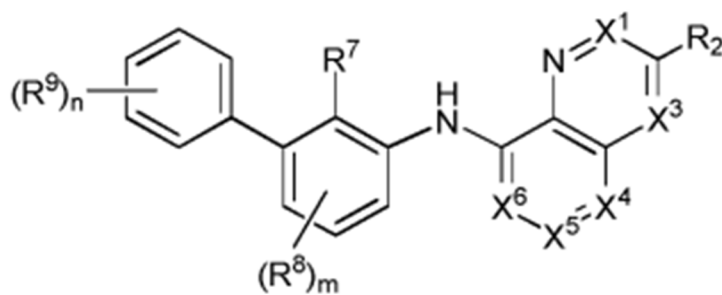
25 cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> independientemente seleccionados;

30 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> independientemente seleccionados; o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>; donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>h</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>l</sup> seleccionados independientemente de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquino, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; o dos grupos R<sup>n</sup> unidos al mismo átomo de carbono de la heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heterocicloalquilo heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S; o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>o</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquino, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueno, y C<sub>2-4</sub> alquino de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>; cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, en donde C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4, 5, o 6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub> alquilo; el subíndice n es un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5; y el subíndice m es un número entero de 1, 2 o 3.

**[0028]** Los compuestos, o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento son útiles como inhibidores de la interacción PD-1/proteína PD-L1/proteína. Por ejemplo, compuestos o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos como se describe en el presente documento pueden interrumpir la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1 en la ruta PD-1.

**[0029]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (II):



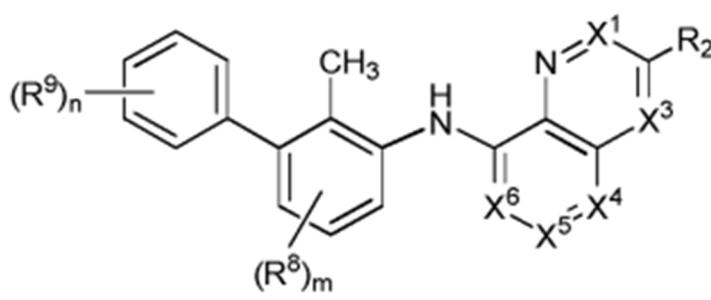
15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (II), R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>. Otras variables de Fórmula (II) son como se definen en la Fórmula (I) o cualquier realización de compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento. En una realización de compuestos de Fórmula (II), R<sup>7</sup> es CN o C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con R<sup>a</sup>. En otra realización, R<sup>7</sup> es CH<sub>3</sub> o CN.

20

25

[0030] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (III):

30

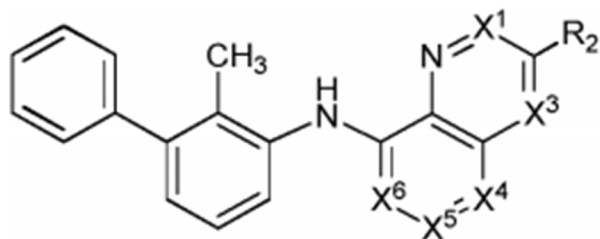


45 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (III), R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>. Otras variables de Fórmula (III) son como se definen en la Fórmula (I) o cualquier realización de compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento.

50

55

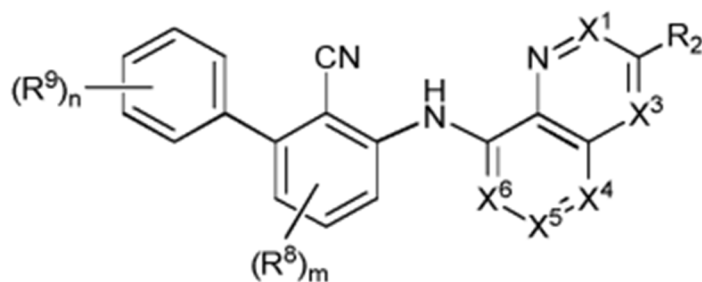
[0031] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de la Fórmula (IV) son como se definen en la Fórmula (I) o cualquier forma de realización de los compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (II), R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)O a, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>.

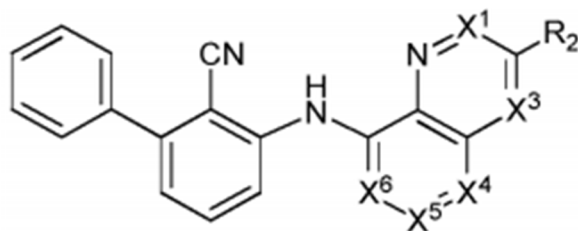
**[0032]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de fórmula (V) son como se define en la Fórmula (I) o cualquier forma de realización de los compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (V), R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)O a, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>.

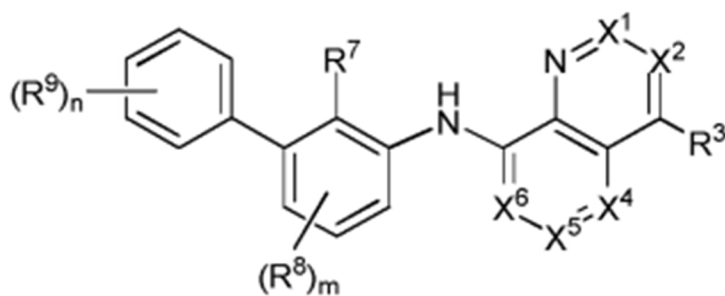
**[0033]** En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (VI):



(VI)

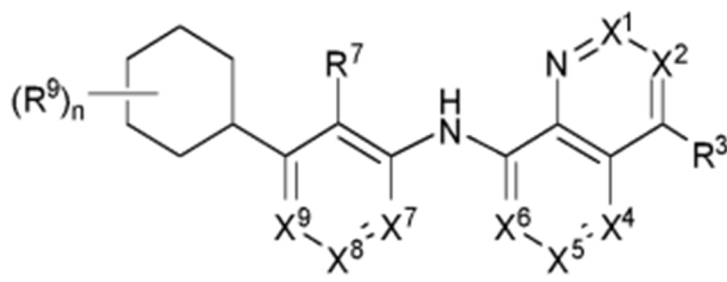
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de la Fórmula (VI) son como se definen en la Fórmula (I) o cualquier realización de compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (VI), R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>.

[0034] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (VII):



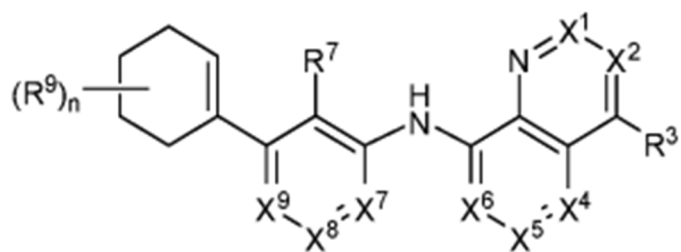
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de Fórmula (VII) son como se definen en la Fórmula (I) o cualquier forma de realización de los compuestos de Fórmula (I) como se describe en este documento. En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (VII), es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>1</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>.

[0035] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula (VIII):



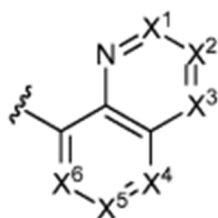
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de Fórmula (VIII) son como se define en la Fórmula (I) o (I) o cualquier realización de compuestos de Fórmula (I) o (I) como se describe en este documento. En ciertos casos, R<sup>9</sup> es H, n es 1, X<sup>7</sup> es CR<sup>9a</sup>, X<sup>8</sup> es CR<sup>9b</sup> y X<sup>9</sup> es CR<sup>9c</sup>. En algunos casos, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> son cada uno CH.

[0036] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula (IX):

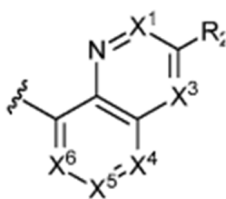


15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde las variables de Fórmula (IX) son como se definen en Fórmula (I') o (I) o cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I) como se describe en el presente documento. En ciertos casos, R<sup>9</sup> es H, n es 1, X<sup>7</sup> es CR<sup>8a</sup>, X<sup>8</sup> es CR<sup>8b</sup> y X<sup>9</sup> es CR<sup>8c</sup>. En algunos casos, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> son cada uno CH.

20 **[0037]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, el resto

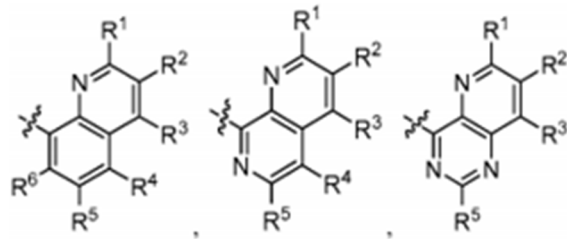


30 o

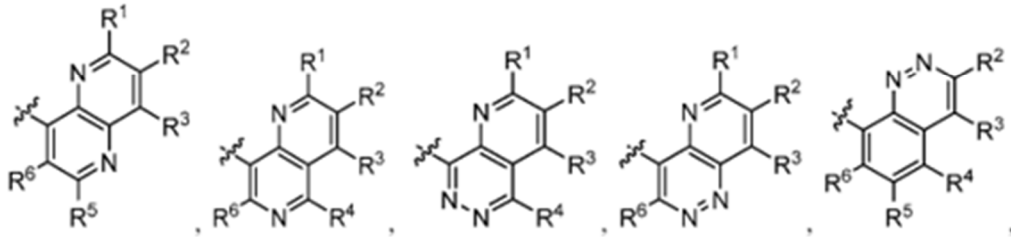


se selecciona de:

5

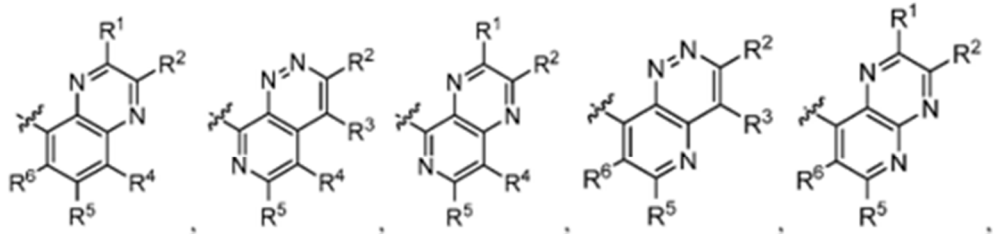


10



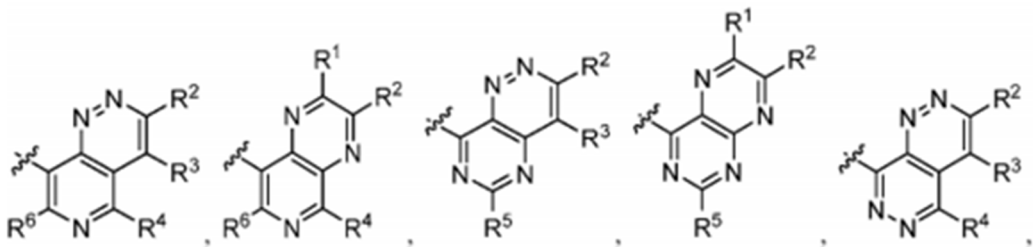
15

20



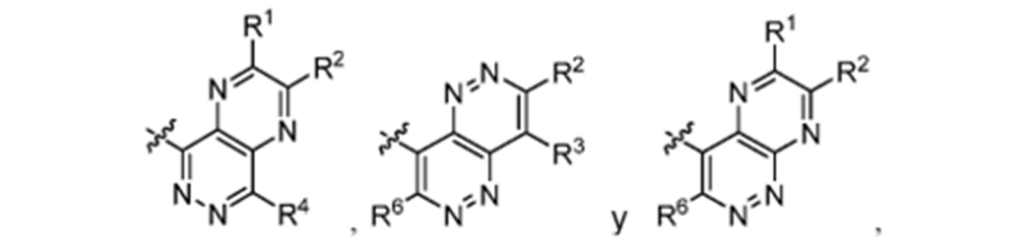
25

30



35

40



45

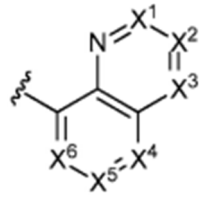
50

55

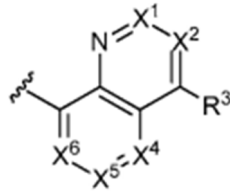
en donde los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en la Fórmula (I'), (I) o en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I) como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, en cada aparición, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno H.

60

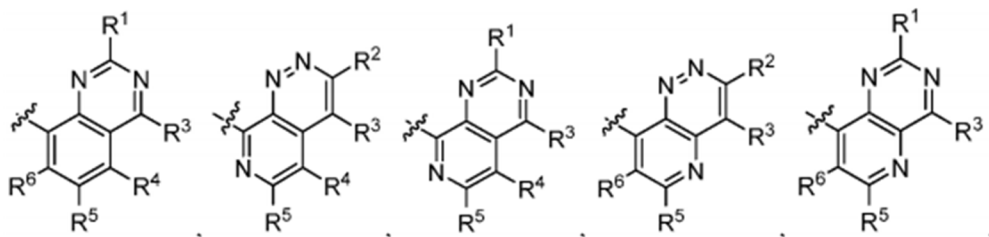
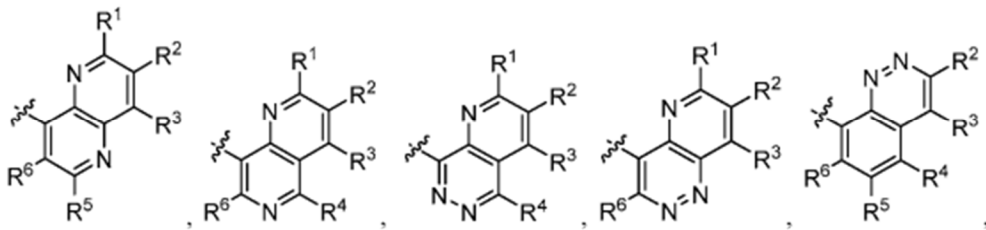
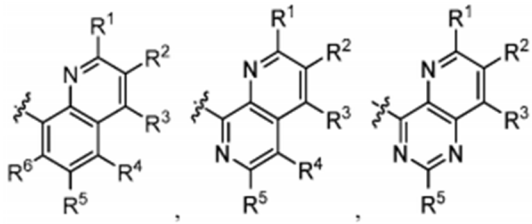
**[0038]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, IX o, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, el resto



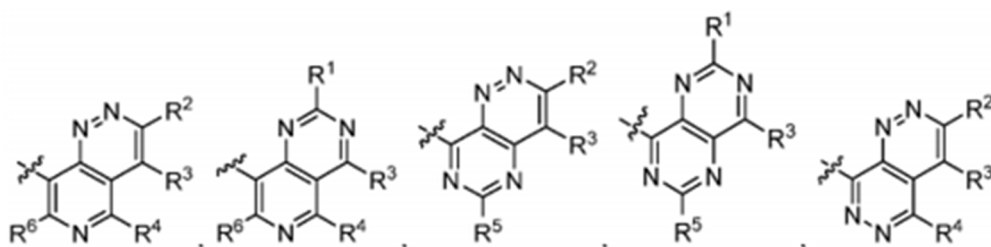
o



se selecciona de:

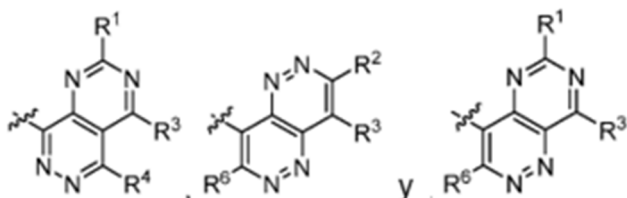


5



10

15



20

en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en la Fórmula (I'), (I) o cualquier forma de realización de los compuestos de Fórmula (I'), (I) como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, en cada aparición,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno H.

25

**[0039]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^3$  es  $CR^3$ ,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son cada uno CH. En una realización,  $X^2$  es  $CR^2$ .

30

**[0040]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^3$  es  $CR^3$ ,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^2$  es  $CR^2$ .

35

**[0041]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^3$  es  $CR^3$ ,  $X^4$  es N,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^3$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^2$  es  $CR^2$ .

40

**[0042]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^3$  es N,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^2$  es  $CR^2$ .

45

**[0043]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, o IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es N,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son cada uno CH. En una realización,  $X^2$  es  $CR^2$ .

**[0044]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, o IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es  $CR^2$ ,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son cada uno CH. En una realización,  $X^3$  es  $CR^3$ .

50

**[0045]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, o IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es  $CR^2$ ,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^3$  es  $CR^3$ .

55

**[0046]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, o IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es  $CR^2$ ,  $X^4$  es N,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^3$  es  $CR^3$ .

60

**[0047]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, o IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es N,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es N. En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^4$  y  $X^5$  son cada uno CH. En una realización,  $X^3$  es  $CR^3$ .

**[0048]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, VII, VIII, IX o, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma,  $X^1$  es  $CR^1$ ,  $X^2$  es N,  $X^4$  es  $CR^4$ ,  $X^5$  es  $CR^5$  y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunos casos,  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son cada uno CH. En una realización,  $X^3$  es  $CR^3$ .

65

**[0049]** En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , se seleccionan cada uno independientemente de H,  $C_{1-6}$  alquilo, CN,  $-N(C_{1-6} \text{ alquilo})_2$  y halo.

- [0050]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo.
- 5 **[0051]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, se seleccionan cada uno independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, CN, -N(C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub> y halo.
- [0052]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo.
- 10 **[0053]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.
- [0054]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.
- 15 **[0055]** En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.
- [0056]** En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.
- [0057]** En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.
- 20 **[0058]** En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H, halo o C<sub>1-6</sub> alquilo.
- [0059]** En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H, Cl o OCH<sub>3</sub>,
- 25 **[0060]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes R<sup>9</sup> adyacentes en el anillo de fenilo tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo fusionado de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R<sup>q</sup>. En algunos casos, el heterocicloalquilo fusionado es dioxanilo fusionado opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R<sup>q</sup>. En ciertos casos, el heterocicloalquilo condensado tiene carbono y 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S, donde el átomo de carbono del anillo se oxida opcionalmente para formar carbonilo, el átomo del anillo N se oxida opcionalmente para formar NO y el S el átomo del anillo se oxida opcionalmente para formar SO o SO<sub>2</sub>.
- 30 **[0061]** En algunas realizaciones, el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.
- 35 **[0062]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo o CN.
- [0063]** En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es CH<sub>3</sub> o CN.
- [0064]** En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.
- 40 **[0065]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o, R<sup>2</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido con R<sup>b</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>b</sup> es NHR<sup>c</sup> o NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. En determinadas formas de realización, R<sup>b</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino, 2-hidroxietilo (metilo)amino, 2-carboxipiperidina-1-ilo, (cianometilo)amino, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilo o 2-carboxipiperidina-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino, 2-hidroxietilo (metilo)amino, 2-carboxipiperidina-1-ilo, (cianometilo)amino, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilo o 2-carboxipiperidina-1-ilo. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-carboxipiperidina-1-ilo. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido con R<sup>q</sup>.
- 45 **[0066]** En algunas realizaciones los compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o, R<sup>2</sup> es C<sub>1-4</sub> alcoxi sustituido con R<sup>d</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>d</sup> es fenilo, 3-cianofenilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>.
- 50 **[0067]** En algunas realizaciones los compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o, R<sup>2</sup> es -OCH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>d</sup> es fenilo, 3-cianofenilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>.
- 55 **[0068]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, o VI, VII, VIII, IX o, R<sup>3</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido con R<sup>b</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>b</sup> es NHR<sup>c</sup> o NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. En determinadas formas de realización, R<sup>b</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino, 2-hidroxietilo (metilo)amino, 2-carboxipiperidina-1-ilo, (cianometilo)amino, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilo o 2-carboxipiperidina-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino, 2-hidroxietilo (metilo)amino, 2-carboxipiperidina-1-ilo, (cianometilo)amino, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilo o 2-carboxipiperidina-1-ilo. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-hidroxietilamino. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-carboxipiperidina-1-ilo. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido con R<sup>q</sup>.
- 60 **[0069]** En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, halo o C<sub>1-6</sub> alquilo.
- 65 **[0070]** En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, halo o C<sub>1-6</sub> alquilo.

**[0069]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o, R<sup>3</sup> es C<sub>1-4</sub> alcoxi sustituido con R<sup>d</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>d</sup> es fenilo, 3-cianofenilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>.

**[0070]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o, R<sup>3</sup> es -OCH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. En determinadas realizaciones, R<sup>d</sup> es fenilo, 3-cianofenilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>.

**[0071]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', I, II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX, R<sup>3</sup> es 2-hidroxietyl, 2-hidroxietyl (metilo)aminometilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (cianometilo)aminometilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, benciloxi, 2-cianobenciloxi, 3-cianobenciloxi, 4-cianobenciloxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi o 4-piridilmetoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es 2-hidroxietylaminometilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo o (3-cianobencilo)oxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>.

**[0072]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, V, VII o, R<sup>8</sup> es H, halo, CN, N (C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> alcoxi, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>q</sup>. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', VIII o IX, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, N (C<sub>1-6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo y el C<sub>1-6</sub> alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>q</sup>.

**[0073]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, V o VII, R<sup>8</sup> es H, halo, CN, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I', VIII o IX, cada uno de R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halo, CN, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>,

**[0074]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización (mientras que las realizaciones están destinadas a combinarse como si estuvieran escritas en forma dependiente múltiple). A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por tanto, se contempla que las características descritas como realizaciones de los compuestos de fórmula (I') o (I) se pueden combinar en cualquier combinación adecuada.

**[0075]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva, ciertas características de los compuestos se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que dicha divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y intervalos. Por ejemplo, el término "C<sub>1-6</sub> alquilo" está específicamente destinado a revelar individualmente (sin limitación) metilo, etilo, C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>5</sub> alquilo y C<sub>6</sub> alquilo.

**[0076]** El término "n-miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

**[0077]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva, las variables que definen grupos divalentes de unión pueden ser descritas. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- incluye tanto -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- como -(CR'R'')<sub>n</sub>NR- y está destinado a revelar cada una de las formas individualmente. Donde la estructura requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición de grupo de Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquilenos que une o grupo arileno, respectivamente.

**[0078]** el término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustitución, donde tal sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede ser en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitado por valencia. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado da como resultado una molécula químicamente estable. La frase "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Un solo sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

**[0079]** El término " $C_{n-m}$ " indica un intervalo que incluye los puntos finales, en donde  $n$  y  $m$  son números enteros e indicar el número de carbonos. Los ejemplos incluyen  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  y similares.

**[0080]** El término "alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término " $C_{n-m}$  alquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace CH reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a grupos químicos tales como metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metilo-1-butilo, *N*-pentilo, 3-pentilo, *N*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

**[0081]** El término "alquenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una cadena lineal o ramificada o grupo hidrocarburo correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace CH reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término " $C_{n-m}$  alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo que tiene  $n$  a  $m$  carbonos. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Grupos alquenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *N*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

**[0082]** El término "alquinilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una cadena lineal o ramificada o grupo hidrocarburo correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace CH reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término " $C_{n-m}$  alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo que tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

**[0083]** El término "alquileo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de unión alquilo divalente. Un grupo alquileo corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces CH reemplazados por puntos de unión del grupo alquileo al resto del compuesto. El término " $C_{n-m}$  alquileo" se refiere a un grupo alquileo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metilo-propan-1,3-diilo y similares.

**[0084]** El término "alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término " $C_{n-m}$  alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

**[0085]** El término "alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se define arriba. El término " $C_{n-m}$  alquiltio" se refiere a un grupo alquiltio, cuyo grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, etc. En algunas realizaciones, el grupo alquilo del grupo alquiltio tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

**[0086]** El término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH<sub>2</sub>.

**[0087]** El término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(=O)-, que también se puede escribir como C(O).

**[0088]** El término "ciano" o "nitrito" se refiere a un grupo de fórmula -C=N, que también puede ser escrito como -CN.

**[0089]** Los términos "halo" o "halógeno", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl o Br. En algunas realizaciones, grupos halo son F.

**[0090]** El término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de halógeno. El término " $C_{n-m}$  haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo  $C_{n-m}$  que tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono y de al menos uno hasta  $\{2(n + m) + 1\}$  átomos de halógeno, que pueden ser o bien el mismo o diferente. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

**[0091]** El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo es como se define anteriormente. El término " $C_{n-m}$  haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen

trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

**[0092]** El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo cuando está unido a carbono, o unido a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo *N*-óxido. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes oxo (=O).

**[0093]** El término "sulfido" se refiere a un átomo de azufre como un sustituyente divalente, formando un grupo tiocarbonilo (C=S) cuando unido al carbono.

**[0094]** El término "aromático" se refiere a un carbociclo o un heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tienen  $(4n + 2)$  electrones deslocalizados  $\pi$  (pi) donde *n* es un número entero).

**[0095]** El término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados). El término " $C_{n-m}$ arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es naftilo.

**[0096]** El término "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-14 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos de anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros. En otras realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo bicíclico condensado de ocho, nueve o diez miembros. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a piridinilo (piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo (incluyendo 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,6-naftiridina), indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisoxazolilo, imidazo[1,2-*b*]tiazolilo, purinilo y similares.

**[0097]** Un anillo de heteroarilo de cinco miembros que es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Ejemplos de heteroarilos de cinco miembros de anillo incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

**[0098]** Un anillo de heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos de anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los ejemplos de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

**[0099]** El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), incluyendo grupos alquilo y alqueno ciclados. El término "cicloalquilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un cicloalquilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos formadores de anillos ( $C_{3-7}$ ). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros de anillo, de 3 a 5 miembros de anillo o de 3 a 4 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo  $C_{3-6}$  cicloalquilo monocíclico. Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo se pueden oxidar opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas realizaciones, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo,

norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, y el biciclo[2.1.1]hexanilo similar. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

**[0100]** El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo no aromático o un sistema de anillo, que puede contener opcionalmente uno o más grupos de alquilenilo como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros de anillo, 4-7 miembros de anillo o 4-6 miembros de anillo. Incluidos dentro del término "heterocicloalquilo" están los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos condensados o con puentes). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono formadores de anillos y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido u otro enlace oxidado (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)<sub>2</sub>, *N-óxido*, etc.) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles enlaces. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un heterocicloalquilo El grupo que contiene un anillo aromático condensado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, azepanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, morfolino, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, piranilo, pirrodinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, tropanilo y tiomorfolino.

**[0101]** El término "arilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo arilo-(alquilenilo)- donde arilo y alquilenilo son como se definen en el presente documento. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

**[0102]** El término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo heteroarilo(alquilenilo), en donde heteroarilo y alquilenilo son como se definen en el presente documento. Un ejemplo de grupo heteroarilalquilo es piridilmetilo.

**[0103]** El término "cicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo cicloalquilo(alquilenilo), en donde cicloalquilo y alquilenilo son como se definen en el presente documento. Un ejemplo de grupo cicloalquilalquilo es ciclopropilmetilo.

**[0104]** El término "heterocicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterocicloalquilo (alquilenilo), donde heterocicloalquilo y alquilenilo son como se definen en el presente documento. Un ejemplo de grupo heterocicloalquilalquilo es azetidilmetilo.

**[0105]** En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (p. ej., un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina se puede unir en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidino-3-ilo está unido en la posición 3.

**[0106]** Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (p. ej., que tienen uno o más estereocentros). A menos que se indique lo contrario, se refiere a todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. En los compuestos descritos en el presente documento también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

**[0107]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

5 [0108] La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

[0109] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la configuración (*R*). En otras realizaciones, los compuestos tienen la configuración (*S*). En compuestos con más de un centro quiral, cada uno de los centros quirales en el compuesto puede ser independientemente (*R*) o (*S*), a menos que se indique lo contrario.

10 [0110] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

20 [0111] Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas realizaciones, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se pueden reemplazar o sustituir por deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. Se conocen en la técnica métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos.

30 [0112] El término "compuesto", como se usa aquí se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. El término también se refiere a los compuestos de la invención, independientemente de cómo se preparen, por ejemplo, sintéticamente, a través de un proceso biológico (por ejemplo, metabolismo o conversión enzimática), o una combinación de los mismos.

35 [0113] Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o se pueden aislar. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en el presente documento y las sales de los mismos pueden presentarse en diversas formas y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluidos los hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma de estado sólido, tal como un polimorfo o solvato, por lo que, a menos que se indique claramente lo contrario, la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos debe entenderse que abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

40 [0114] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o una sal de los mismos.

50 [0115] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 [0116] Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura del entorno", como se usa en este documento, se entienden en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, p. ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en donde la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

60 [0117] La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del

compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19 y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento incluyen las formas de N-óxido.

## II. Síntesis

[0118] Los compuestos de la invención, incluidas sus sales, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles, tales como las de los Esquemas siguientes.

[0119] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

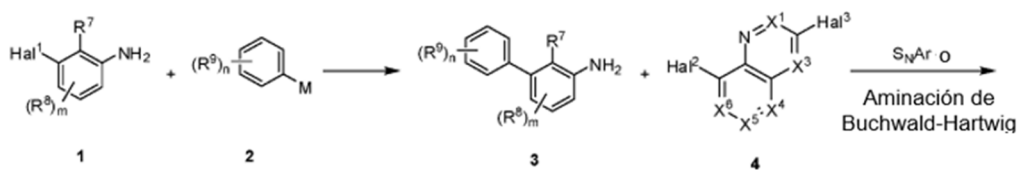
[0120] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>a</sup> ed. (Wiley, 2007); Petursson y col., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297; y Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Ed., (Wiley, 2006).

[0121] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. ej., <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (p. ej., visible por UV), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos como alta cromatografía de líquidos de resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

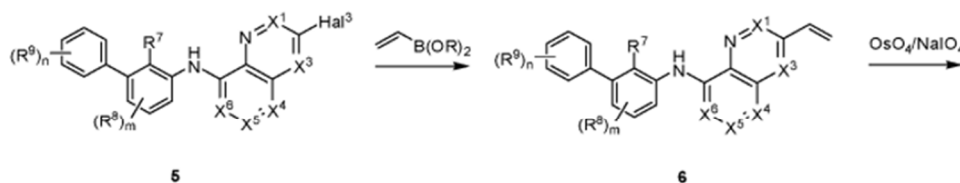
[0122] Los siguientes Esquemas proporcionan una guía general en relación con la preparación de los compuestos de la invención. Un experto en la técnica comprenderá que las preparaciones mostradas en los Esquemas pueden modificarse u optimizarse utilizando conocimientos generales de química orgánica para preparar diversos compuestos de la invención.

[0123] Los compuestos de la invención de fórmula **8** se pueden sintetizar utilizando un procedimiento mostrado en el **Esquema 1**. En el **Esquema 1**, una amina aromática halo adecuada **1** sustituida por (Hal<sup>1</sup>) puede reaccionar con un reactivo de acoplamiento adecuado **2** (donde M es, p. ej., -B(OH)<sub>2</sub>) para producir el compuesto **3** en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por metales estándar (como la reacción de acoplamiento de Suzuki, p. ej., en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base de carbonato)). Entonces la amina aromática **3** selectivamente puede reaccionar con el grupo halo (Hal<sup>2</sup>) de compuesto **4** bajo condiciones adecuadas S<sub>N</sub>Ar (tales como ácido catalizado, por ejemplo, en presencia de HCl; o no catalizado) o condiciones de reacción de acoplamiento estándar (tales como aminación de Buchwald-Hartwig, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropilo-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)metanosulfonato) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o butóxido)) que forman el compuesto **5**. El compuesto de fórmula **6** se puede sintetizar acoplado el grupo halo (Hal<sup>3</sup>) de **5** con un reactivo de vinilo (p. ej., éster de pinacol de ácido vinilo borónico) en condiciones de reacción de acoplamiento estándar (como la reacción de acoplamiento de Suzuki, p. ej., en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base de carbonato)). El grupo vinilo en el compuesto **6** se puede escindir oxidativamente para producir un aldehído de fórmula **7** en presencia de reactivos adecuados tales como, pero sin limitarse a, OsO<sub>4</sub> y NaIO<sub>4</sub>. Luego, los compuestos de fórmula **8** pueden obtenerse mediante una aminación reductora entre el compuesto de fórmula **7** y la amina HN(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub> en un disolvente apropiado, como THF o DCM, usando un agente reductor como, entre otros, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de una base como DIPEA.

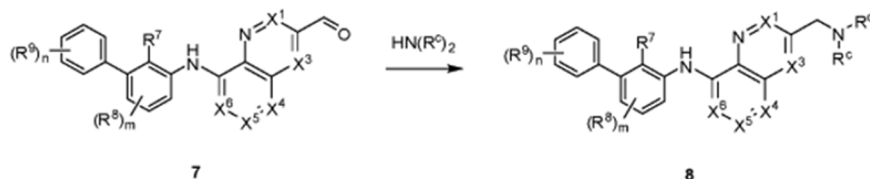
5



10



15



20

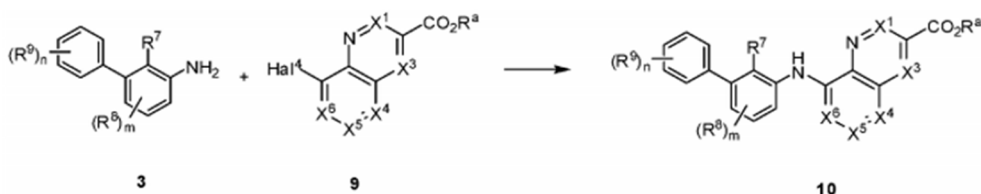
Esquema 1

25

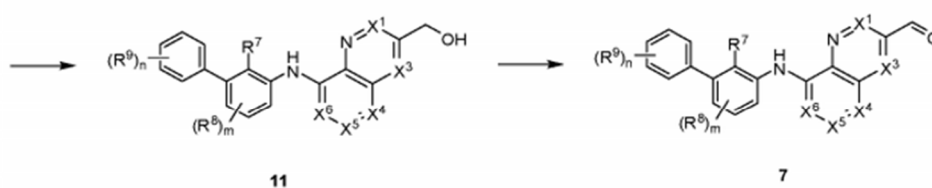
[0124] Los compuestos de la invención de fórmula 8 pueden sintetizarse alternativamente mediante un proceso que se muestra en el Esquema 2. La amina aromática 3 puede reaccionar con el halo (Hal⁴) de fórmula 9 en condiciones de reacción de acoplamiento estándar (como la aminación de Buchwald-Hartwig, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropilo-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)metanosulfonato) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o butóxido)). La posterior reducción del grupo ácido carboxílico en el compuesto 10 puede dar un alcohol de fórmula 11 usando un agente reductor adecuado tal como, pero sin limitarse a, hidruro de litio y aluminio. La unidad de alcohol en el compuesto 11 se puede oxidar para dar el aldehído 7 con un oxidante adecuado tal como, pero no limitado a, periodinano de DessMartin. Entonces, los compuestos de fórmula 8 pueden obtenerse a partir del compuesto 7 usando condiciones similares a las que se muestran en el esquema 1.

35

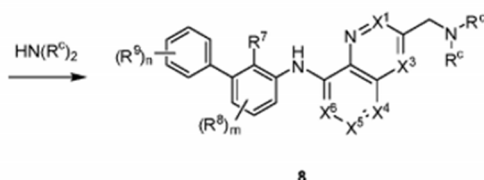
40



45



50



55

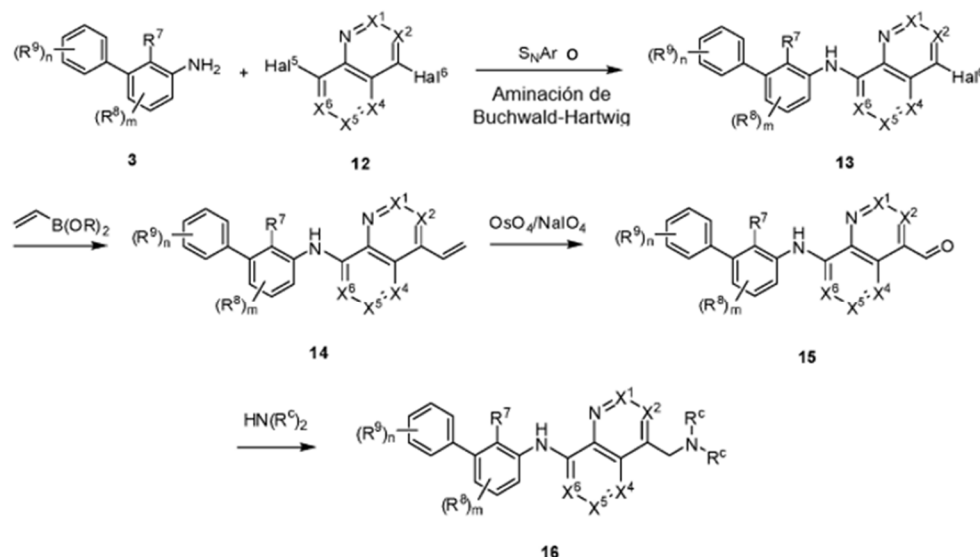
Esquema 2

60

[0125] Los compuestos de la invención de fórmula 16 pueden ser sintetizados usando un procedimiento mostrado en el Esquema 3, en el Esquema 3, la amina aromática 3 selectivamente puede reaccionar con el grupo halo (Hal⁵) de compuesto 12 bajo condiciones adecuadas de SₙAr (catalizado por ácido, p. ej., en presencia de HCl; o sin catalizar) o condiciones de reacción de acoplamiento estándar (como la aminación de Buchwald-Hartwig, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-metanosulfonato de triisopropilo-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)) y una base (por ejemplo, una base de carbonato o

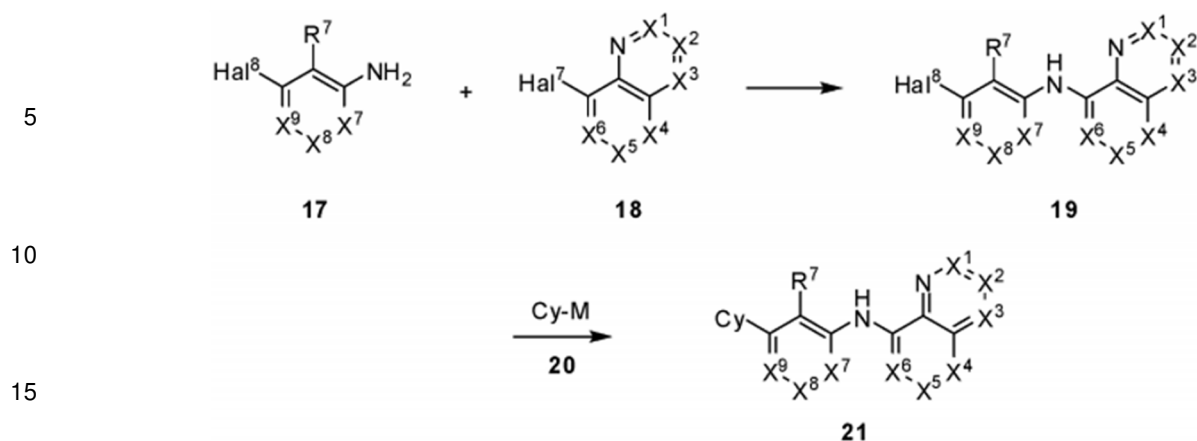
65

butóxido)) para dar el compuesto **13**. El compuesto de fórmula **14** se puede sintetizar acoplado el grupo halo ( $\text{Hal}^6$ ) de **13** con un reactivo de vinilo (p. ej., éster de pinacol de ácido vinilo borónico) en condiciones de reacción de acoplamiento estándar (tales como como reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base de carbonato)). El grupo vinilo en el compuesto **14** se puede escindir oxidativamente para producir un aldehído de fórmula **15** en presencia de reactivos adecuados tales como, pero sin limitarse a,  $\text{OsO}_4$  y  $\text{NaIO}_4$ . Luego, los compuestos de fórmula **16** se pueden obtener mediante una aminación reductora entre el compuesto de fórmula **15** y la amina  $\text{HN}(\text{R}^c)_2$  en un disolvente adecuado como THF o DCM usando un agente reductor como, entre otros, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de una base como DIPEA.



Esquema 3

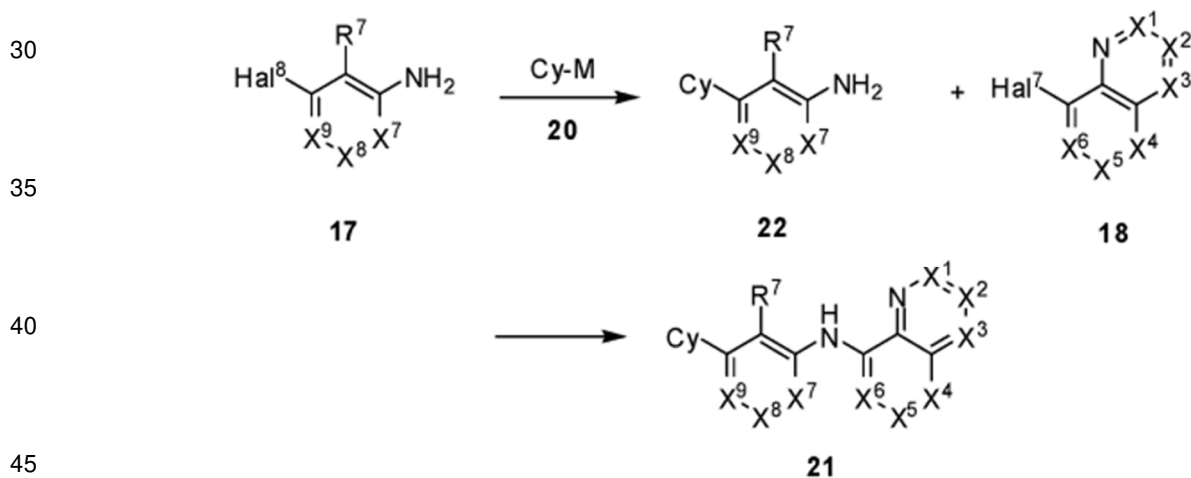
[0126] Los compuestos de fórmula **21** se puede preparar usando procedimientos como se describe en el Esquema **4**. Las aminas aromáticas de la fórmula **17** selectivamente pueden reaccionar con el grupo halo ( $\text{Hal}^7$ ) de compuesto **18** bajo condiciones adecuadas de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (ácido catalizado, p. ej., en presencia de  $\text{HCl}$ ; o sin catalizar) o condiciones de reacción de acoplamiento selectivas adecuadas (como la aminación de Buchwald-Hartwig, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi 2',4',6'-trisisopropilo-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)metanosulfonato) y una base (por ejemplo, un carbonato o base butóxido)) para dar compuestos de Fórmula **19**. El haluro ( $\text{Hal}^8$ ) en los compuestos de Fórmula **19** se puede acoplar a compuestos de Fórmula **20**, en los que  $\text{M}$  es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido [por ejemplo,  $\text{M}$  es  $\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Sn}(\text{alquilo})_4$  o  $\text{Zn-Hal}$ ], en condiciones de acoplamiento de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) o condiciones de acoplamiento de Stille (p. ej. de un catalizador de paladio), o condiciones de acoplamiento de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio) para dar derivados de Fórmula **21**. Alternativamente, el compuesto de Fórmula **20** puede ser una amina cíclica (donde  $\text{M}$  es  $\text{H}$  y unido a una amina de nitrógeno en el anillo  $\text{Cy}$ ) y el acoplamiento de haluro de arilo de Fórmula **19** con la amina cíclica de Fórmula **18** se puede realizar en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig adecuadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base como terc-butóxido de sodio).



**Esquema 4**

20 **[0127]** Alternativamente, los compuestos de Fórmula 21 pueden prepararse usando secuencias de reacción tal como se describe en el Esquema 5. El acoplamiento de haluros aromáticos de Fórmula 17 con compuestos de Fórmula 20 puede lograrse usando condiciones similares a las descritas en el Esquema 4 (por ejemplo, condiciones usadas para el acoplamiento de compuestos de Fórmula 19 con compuestos de Fórmula 20) para dar aminas aromáticas de Fórmula 22, que pueden reaccionar con el grupo halo (Hal<sup>7</sup>) de compuestos de Fórmula 18 bajo condiciones adecuadas de S<sub>N</sub>Ar o condiciones de reacción de acoplamiento selectivo adecuado como se describe en el Esquema 4 para dar compuestos de Fórmula 21.

25



**Esquema 5**

50 *III. Usos de los compuestos*

55 **[0128]** Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir la actividad de interacción de PD-1/PD-L1 proteína/proteína y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de PD-1 y las enfermedades y trastornos asociados con PD-L1, incluida su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80). En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, son útiles para la administración terapéutica para potenciar la inmunidad en el cáncer o la infección crónica, incluida la potenciación de la respuesta a la vacunación. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para inhibir la interacción PD-1/PD-L1 proteína/proteína. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto de Fórmula (I') o (I) o de cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, o de un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma. Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar solos, en combinación con otros agentes o terapias o como adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en el presente documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la divulgación, incluida cualquiera de sus realizaciones.

60

65

**[0129]** Los compuestos de la presente divulgación inhiben la interacción PD-1/PD-L1 proteína/proteína, dando como resultado un bloqueo de la ruta PD-1. El bloqueo de PD-1 puede mejorar la respuesta inmune a células cancerosas y enfermedades infecciosas en mamíferos, incluidos los humanos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el tratamiento de un individuo o un paciente *in vivo* usando un compuesto de Fórmula (I') o (I) o una sal o estereoisómero del mismo de manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en el presente documento, o una sal o estereoisómero del mismo, puede usarse para inhibir el crecimiento de los tumores cancerosos. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I') o (I) o de cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, o un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal o estereoisómero de la misma, se puede usar junto con otros agentes o tratamientos estándar del cáncer, como se describe a continuación. En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto las células tumorales *in vitro* con un compuesto de fórmula (I') o (I) o de cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, o de un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o de una sal o estereoisómero de la misma. En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo o un paciente. El método incluye administrar al individuo o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o de cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, o de un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones. y se describe en el presente documento, o una sal o un estereoisómero de la misma.

**[0130]** En algunas realizaciones, se proporciona aquí compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal del mismo. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento puede inhibirse usando compuestos de la divulgación y cánceres que responden típicamente a la inmunoterapia.

**[0131]** Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroidea, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1.

**[0132]** En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse con compuestos de la presente divulgación incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario de hormonas), el cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas). Además, la divulgación incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

**[0133]** En algunas realizaciones, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, de ovario, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), LDCBG, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

**[0134]** El bloqueo de la ruta de PD-1 con compuestos de la presente divulgación también puede usarse para tratar infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones tales como infecciones virales. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, una sal del mismo. Los ejemplos de virus que

causan infecciones tratables mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola y virus del sarampión. En algunas realizaciones, los virus que causan infecciones tratables con compuestos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de influenza, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

**[0135]** La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal del mismo. Los ejemplos no limitantes de bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

**[0136]** La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones de hongos. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal del mismo. Los ejemplos no limitantes de hongos patógenos que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

**[0137]** La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para el tratamiento de infecciones de parásitos. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal del mismo. Ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones tratables por los compuestos y no limitativos, las composiciones de la divulgación incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii y Nippostrongylus brasiliensis.

**[0138]** Los términos "individuo" o "paciente", se usa de forma intercambiable, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

**[0139]** La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo buscado por un investigador, médico veterinario, u otro médico.

**[0140]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

**[0141]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en este documento; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

#### Terapias de combinación

**[0142]** El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples rutas de señalización. Por tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzima/proteína/receptor, que muestren diferentes preferencias en las dianas de las que modulan las actividades, para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

**[0143]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de la enzima/proteína/receptor para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer o infecciones. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como cánceres de sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Ejemplos no limitantes de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer y las infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, *p. ej.*, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, *p. ej.*, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (*p. ej.*, epacadostat y NLG919), un inhibidor de LSD1 (*p. ej.*, INCB598) INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta, un inhibidor de PI3K-gamma como el inhibidor selectivo de PI3K-gamma (*p. ej.*, INCB50797), un inhibidor de Pim, un inhibidor de CSFIR, un receptor de quinasas de tirosina de TAM (Tyro-3, Axl, y Mer), un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de bromo y miembros extra terminales de la familia (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET tales como INCB54329 e INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

**[0144]** Los compuestos de la presente descripción se pueden utilizar en combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de control. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

**[0145]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es anticuerpo anti-PDL, anticuerpo anti-PD-LI, o anticuerpo anti-CTLA-4.

**[0146]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal antiPD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti PD-1 es SHR-1210.

**[0147]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-LI. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-LI es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-LI es MPDL3280A o MEDI4736.

**[0148]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo antiCTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

**[0149]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo antiLAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

**[0150]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

**[0151]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo o proteína de fusión antiOX40 OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas realizaciones, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

**[0152]** Los compuestos de la presente descripción se puede utilizar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. En algunas realizaciones, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma

es carfilzomib. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

5 **[0153]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con otros métodos de  
tratamiento de cánceres, por ejemplo por la quimioterapia, la terapia de irradiación, la terapia dirigida a un tumor, la  
terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citocinas (p. ej.,  
interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal,  
10 transferencia de células T adoptivas, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluida la  
talidomida o inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más  
fármacos contra el cáncer, tales como quimioterapéuticos. Los quimioterápicos ejemplares incluyen cualquiera de:  
abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, alretamina, anastrozol, trióxido de arsénico,  
asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina oral, bortezomibina, busotinib, bleomicina  
15 oral, bortezomibina, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina,  
dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox,  
dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina,  
etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo,  
fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelinina, ibritumomab  
20 tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2<sup>a</sup>, irinotecan, ditosilato de lapatinib,  
lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, lavamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol,  
melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de  
nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumomab, pegaspargasa,  
pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa,  
rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido,  
25 testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de  
uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

**[0154]** Otro(s) agente(s) anti-cáncer incluye(n) anticuerpos terapéuticos, tales como trastuzumab (Herceptin),  
anticuerpos frente a moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), 41BB, los anticuerpos  
para PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF- $\beta$ , etc.). Ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-  
30 L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de cáncer o infecciones  
tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, pero no se limitan a nivolumab,  
pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

**[0155]** En algunas realizaciones, el agente anti-cáncer es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un  
35 corticosteroide, o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY),  
melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas  
realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es  
lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

**[0156]** Los compuestos de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente  
40 documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento,  
o sales, estereoisómeros de los mismos se puede utilizar en combinación con un inhibidor de punto de control inmune  
para el tratamiento del cáncer y las infecciones virales.

**[0157]** Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos  
45 de control inmunitarios tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K  
delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA,  
CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PDL2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune  
es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137.  
50 En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control inhibidora  
seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4,IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas  
realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se pueden usar en combinación con uno o más  
agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160,  
inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

**[0158]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es anticuerpo anti-PDL,  
55 anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-CTLA-4.

**[0159]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, por  
60 ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es  
nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En  
algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones,  
el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

**[0160]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1,  
65 por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es

BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

5 **[0161]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

**[0162]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

10 **[0163]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

15 **[0164]** En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo o proteína de fusión antiOX40 OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas realizaciones, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

**[0165]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con uno o más agentes anti-inflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

20 **[0166]** Los compuestos de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos se pueden combinar con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluidas proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimuladoras. Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos  
25 **MAGE**, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

30 **[0167]** Los compuestos de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos se pueden utilizar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas realizaciones, las vacunas tumorales incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con antígenos  
35 específicos de tumores tales como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o sus sales se pueden combinar con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

40 **[0168]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor de alfa Fe o gamma Fe a células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmune del huésped.

45 **[0169]** Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

50 **[0170]** Los compuestos de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas tal como se describe en el presente documento, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones y se describen en el presente documento, o sales de los mismos pueden usarse en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmune a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a VIH, Hepatitis (A, B y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

55 **[0171]** Los virus que causan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a virus del papiloma humano, influenza, virus de hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus de herpes simplex, citomegalovirus humanos, virus agudo severo del síndrome respiratorio, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

65 **[0172]** Las bacterias patógenas que causan infecciones tratables por los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a clamidia, bacterias Rickettsia, micobacterias, estafilococos, estreptococos,

pneumococci, meningococos y conococci, Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas, Legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

5 **[0173]** Los hongos patógenos que causan infecciones tratables por los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

10 **[0174]** Parásitos patógenos que causan infecciones tratables por los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

15 **[0175]** Cuando más de un agente farmacéutico se administra a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, separadamente, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, durante más de dos agentes).

#### *IV. Formulación, formas de dosificación y administración*

20 **[0176]** Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en este documento, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de sus realizaciones, y al menos un portador o excipiente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares.

35 **[0177]** Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el activo ingrediente. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos embalajes estériles.

40 **[0178]** En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

55 **[0179]** Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, WO 2002/000196.

60 **[0180]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

65

5 **[0181]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente un 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente un 2% de dióxido de silicio p/p.

10 **[0182]** En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de poli(etileno) es óxido de poli(etileno) WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

25 **[0183]** En algunas realizaciones, un proceso de granulación en húmedo se utiliza para producir la composición. En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en seco para producir la composición.

30 **[0184]** Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

35 **[0185]** Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente nocivos (p. ej., al menos de grado Nacional de Alimentos, generalmente al menos de calidad analítica, y más típicamente al menos de grado farmacéutico). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente según los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación como se define en las regulaciones aplicables de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en total conformidad con todas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

45 **[0186]** El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará normalmente un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

50 **[0187]** La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, p. ej., el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o in vitro.

65 **[0188]** Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un producto farmacéutico excipiente para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de

preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

**[0189]** Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

**[0190]** Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

**[0191]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una mascarilla, tienda de campaña o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

**[0192]** Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquiléter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de PEG-glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, de forma adecuada en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

**[0193]** La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando así como del criterio del médico que lo atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

**[0194]** Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y más preferiblemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

**[0195]** La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de

aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o *in vitro*.

#### V. Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

[0196] Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles además en la investigación de los procesos biológicos en los tejidos normales y anormales. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, fluorescentes, *etc.*) que serían útiles no solo en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína PD-1 o PD-L1 en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de PD-L1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de unión de PD-1/PD-L1 que contienen dichos compuestos marcados.

[0197] La presente invención incluye además compuestos isotópicamente sustituidos de la divulgación. Un compuesto "isotópicamente sustituido" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Debe entenderse que un compuesto "radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un isótopo que es radiactivo (por ejemplo, un radionúclido). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, <sup>3</sup>H (también escrito como T para tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competencia y marcaje de proteínas PDL1 *in vitro*, los compuestos que incorporan <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>35</sup>S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de imágenes de radio, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br o <sup>77</sup>Br serán generalmente más útiles. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consta de <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S y <sup>82</sup>Br. Se conocen en la técnica métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos.

[0198] Específicamente, un compuesto marcado de la invención se puede usar en un ensayo de selección para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a una proteína PD-L1 controlando su variación de concentración cuando entra en contacto con la proteína PDL1, mediante el seguimiento del marcaje. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína PD-L1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la proteína PD-L1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se monitoriza la concentración del compuesto estándar marcado con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

#### VI. Kits

[0199] La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de PD-L1, incluida su interacción con otras proteínas tales como PD-1 y B7-1 (CD80), como cáncer o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (I), o cualquiera de sus realizaciones. Dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, *etc.*, como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea en forma de encartes o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se van a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

[0200] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos inhiben la actividad de la interacción PD-1/PD-L1 proteína/proteína de acuerdo con al menos un ensayo descrito en este documento.

#### EJEMPLOS

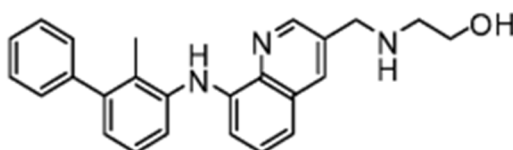
[0201] Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. La purificación de LCMS preparativa de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento de masa dirigida de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de

control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, por ejemplo, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670 - 83; y Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004,6, 874-883.

### Ejemplo 1

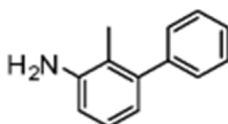
#### 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-ilo)metilo]amino]etanol

[0202]



Paso 1: 2-metilbifenilo-3-amina

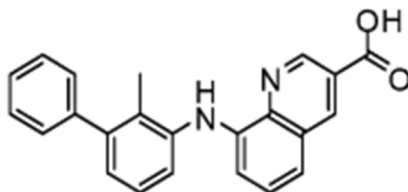
[0203]



[0204] Una mezcla de 3-bromo-2-metilnilina (Aldrich, cat nº 530018: 0,39 mL, 3,2 mmol), ácido fenilborónico (Aldrich, cat nº P20009: 0,50 g, 4,1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (Aldrich, cat nº 697230: 0,13 g, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 9,57 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) y agua (7 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se calentó y se agitó a 110°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0→15%) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 184,1; encontrado 184,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,40 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

Paso 2: Ácido 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carboxílico

[0205]

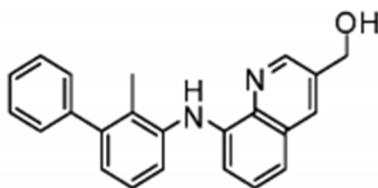


[0206] A un vial se añadió 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno racémico (Aldrich, cat nº 481084: 30 mg, 0,05 mmol), 2-metilbifenilo-3-amina (262 mg, 1,43 mmol), etilo 8-bromoquinolina-3-carboxilato (Ark Pharm, cat nº AK-47201: 0,200 g), 0,714 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paldio (0) (Aldrich, cat nº 227994: 0,012 g, 0,021 mmol) y terc-butóxido de sodio (Aldrich, cat nº 359270: 96,7 mg, 1,01 mmol). Se añadió tolueno (3,6 ml) y la mezcla de reacción se roció durante 5 min con nitrógeno, luego se selló y se calentó a 130°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 355,1; encontrado 355,4.

Paso 3: 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-ilo]metanol

[0207]

5

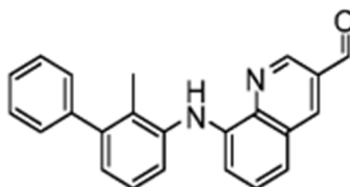


10 **[0208]** A una solución de ácido 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carboxílico (253 mg, 0,714 mmol) en THF (3,6 ml) se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (2,14 ml, 2,14 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó usando el tratamiento Fieser: se agregó agua (80 ml), seguido de 1 N NaOH (240 ml), y luego se agregó agua (80 ml) nuevamente y la mezcla se luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró sobre Celite y se lavó con agua. A continuación, el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0→40% de acetato de etilo/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 341,1; encontrado 341,2.

20 *Paso 4: 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carbaldehído*

**[0209]**

25



30

35 **[0210]** A una solución de {8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-ilo}metanol (83,0 mg, 0,244 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a 0°C se añadió periodinano de Dess-Martin (Aldrich, cat n° 274623: 103 mg, 0,244 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 0°C y luego se inactivó a 0°C con tiosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). A continuación, el extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y luego con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El aldehído deseado se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 20% de EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,1; encontrado 339,3.

40

*Paso 5: 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-ilo)metilo]amino]etanol*

45 **[0211]** Una mezcla de 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carbaldehído (19 mg, 0,056 mmol) y etanolamina (Aldrich, cat n° 398136: 10 µL, 0,167 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL) y N,N-diisopropiletilamina (58,1 µL, 0,333 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió cuidadosamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,0353 g, 0,167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró, se disolvió en metanol y luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,2; encontrado 384,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54 - 7,22 (m, 8H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (brs, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08 (brs, 2H), 2,14 (s, 3H).

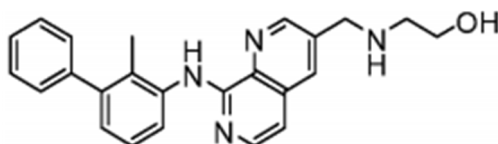
50

## Ejemplo 2

55 **2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol**

**[0212]**

60



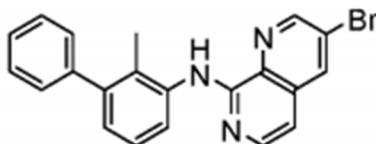
65

*Paso 1: 3-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina*

## [0213]

5

10



15

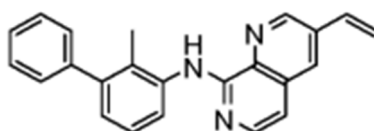
[0214] A un vial de microondas se añadió 2-metilbifenilo-3-amina (Ejemplo 1, Paso 1: 0,1 g, 0,546 mmol), 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (PharmaBlock, cat nº PBLJ2743: 140 mg, 0,55 mmol), alcohol terc-butílico (2,5 ml) y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,136 ml, 0,546 mmol). La mezcla resultante se irradió en el microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y el producto deseado se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{17}N_3Br$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 390,1; encontrado 390,1.

20

Paso 2: N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-3-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina

## [0215]

25



30

35

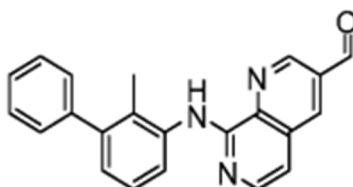
[0216] Una mezcla de 3-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina (213 mg, 0,546 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, cat nº 633348: 0,185 ml, 1,09 mmol) y [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (Aldrich, cat nº 701998: 4 mg, 0,005 mmol) en alcohol terc-butílico (3,93 ml) y agua (4 mL) se roció con nitrógeno y luego se selló. Se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{20}N_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 338,2; encontrado 338,1.

40

Paso 3: 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído

## [0217]

45



50

55

[0218] A una solución de N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-3-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina (184 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y agua (11 ml) se añadió a una solución al 4% en peso de tetraóxido de osmio en agua (0,52 ml, 0,082 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, luego se añadió peryodato de sodio (467 mg, 2,18 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El extracto se filtró y luego se concentró *al vacío*. El aldehído deseado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0→40%/hexanos). LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 340,1; encontrado 340,1.

60

Paso 4: 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol

65

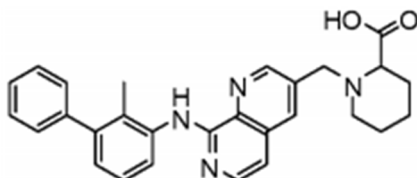
[0219] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 5, con 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (Paso 3) reemplazando 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carbaldehído. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{25}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,2;

encontrado 385,2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,24 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 6 H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,02 (brs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

### Ejemplo 3

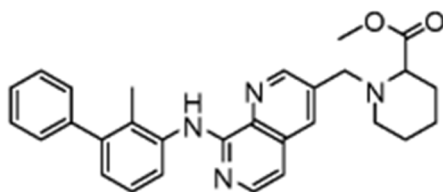
**Ácido 1-(18-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico**

[0220]



*Paso 1: 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo*

[0221]



[0222] Una mezcla de 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (Ejemplo 2, Paso 3: 65 mg, 0,19 mmol) e hidrocloreto de pipercolinato de metilo (Aldrich, cat nº 391204: 100 mg, 0,574 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (200 ml, 1,15 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cuidadosamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,0353 g, 0,167 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto deseado se obtuvo como un aceite y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 467,2$ ; encontrado 467,2.

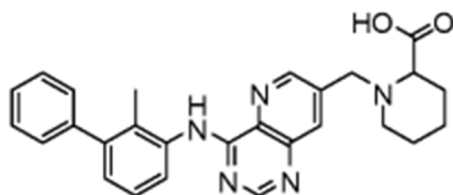
*Paso 2: Ácido 1-((8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico*

[0223] A una mezcla de metilo 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato (88 mg, 0,19 mmol), tetrahidrofurano (0,66 ml), metanol (0,66 ml) y agua (0,33 ml) se añadió hidróxido de litio (275 mg, 11,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se ajustó a pH = 1-2 con 1N HCl y se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 453,2$ ; encontrado 453,2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,21 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,57 - 7,36 (m, 8H), 7,33 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,39 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 3,90 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,34 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,55 (m, 6 H).

### Ejemplo 4

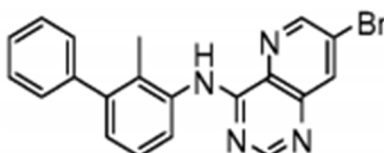
**Ácido 1-((4-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3,2-d]pirimidina-7-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico**

[0224]



Paso 1: 7-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)pirido[3.2-d]pirimidina-4-amina

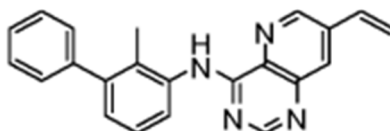
[0225]



[0226] A un vial se añadió 2-metilbifenilo-3-amina (Ejemplo 1, Paso 1: 0,4 g, 2,18 mmol), 7-bromo-4-cloropirido[3.2-d]pirimidina (Ark Pharm, cat nº AK-27560: 540 mg, 2,2 mmol) y alcohol isopropílico (10 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{20}H_{16}BrN_4$  (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 391,1; encontrado 391,1.

Paso 2: N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-7-vinilpirido[3.2-d]pirimidina-4-amina

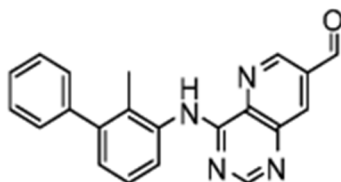
[0227]



[0228] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, Paso 2, con 7-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)pirido[3.2-d]pirimidina-4-amina (Paso 1) reemplazando 3-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{19}N_4$  (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 339,2; encontrado 339,2.

Paso 3: 4-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.2-d]pirimidina-7-carbaldehído

[0229]



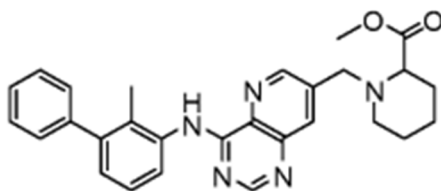
[0230] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, Paso 3, con N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-7-vinilpirido[3.2-d]pirimidina-4-amina reemplazando N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-3-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para  $C_{21}H_{17}N_4O$  (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 341,1; encontrado 341,1.

Paso 4: 1-((4-(2-metilbifenilo-3-ilamino)pirido[3.2-d]pirimidina-7-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo

[0231]

5

10



15

[0232] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, Paso 1 con 4-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.2-d]pirimidina-7-carbaldehído (Paso 3) en sustitución de 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para  $C_{28}H_{30}N_5O_2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 468,2$ ; encontrado 468,2.

20

Paso 5: *Ácido 1-((4-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.2-d]pirimidina-7-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico*

25

[0233] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, Paso 2, con metilo 1-((4-(2-metilbifenilo-3-ilo)amino)pirido[3.2-d]pirimidina-7-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato (Paso 4) que reemplaza el 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilo)amino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para  $C_{27}H_{28}N_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 454,2$ ; encontrado 454,3.

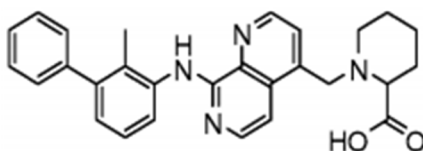
### Ejemplo 5

30

*Ácido 1-((8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico*

[0234]

35

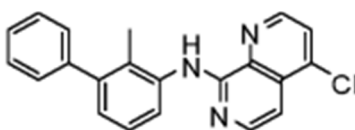


40

Paso 1: *4-cloro-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina*

[0235]

45



50

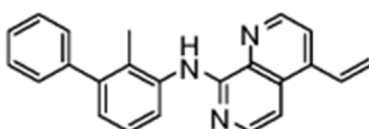
[0236] Se añadió a un vial de 2-metilbifenilo-3-amina (Ejemplo 1, Paso 1: 0,2 g, 1,09 mmol), 4,8-dicloro-1,7-naftiridina (Synthonix, cat nº D7291: 180 mg, 0,91 mmol) y alcohol isopropílico (4 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{17}ClN_3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 346,1$ ; encontrado 346,1.

55

Paso 2: *N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina*

[0237]

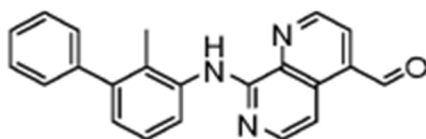
60



**[0238]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, Paso 2, con 4-cloroN-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina (Paso 1) reemplazando 3-bromo-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-1,7-naftiridina-8-amina. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para  $C_{23}H_{20}N_3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 338,2$ ; encontrado 338,2.

Paso 3: 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído

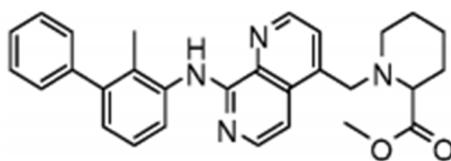
**[0239]**



**[0240]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, Paso 3, con N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina (Paso 2) reemplazando N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-3-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0→50%/hexanos). LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}N_3O$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 340,1$ ; encontrado 340,2.

Paso 4: 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo

**[0241]**



**[0242]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar como se describe para el Ejemplo 3, Paso 1, con 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído (Paso 3) reemplazando 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculado para  $C_{29}H_{31}N_4O_2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 467,2$ ; encontrado 467,2.

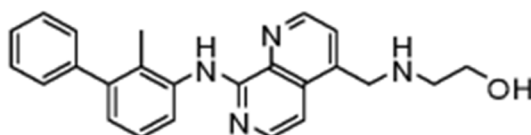
Paso 5: Ácido 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilo)amino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico

**[0243]** Este compuesto se preparó usando un similares procedimiento como se describe para el Ejemplo 3, Paso 2, con 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo reemplazando el 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para  $C_{28}H_{29}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 453,2$ ; encontrado 453,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 8 H), 4,73 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 4,16 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (m, 1 H) 1,94-1,52 (m, 6 H).

**Ejemplo 6**

2-(((8-(2-metilbifenilo-3-ilo)amino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)amino]etanol

**[0244]**

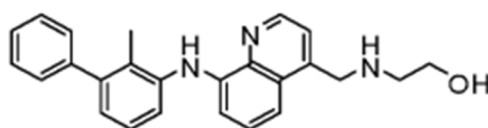


[0245] Una mezcla de 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído (Ejemplo 5, Paso 3: 0,022 g, 0,065 mmol) y etanolamina en cloruro de metileno (1,00 ml) y N,N-diisopropiletamina (67,7  $\mu$ L, 0,389 mmol) se agitó a 50°C durante 1 hora y después se añadió cuidadosamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,0412 g, 0,194 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 385,2; encontrado 385,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,19 (s, 2H), 9,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 5,32 (brs, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

### Ejemplo 7

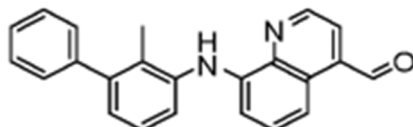
#### 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo]amino]etanol

[0246]



Paso 1: 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-carbaldehído

[0247]



[0248] Una mezcla de 8-bromoquinolina-4-carbaldehído (Oakwood Chemical, cat n° 042977: 100,0 mg, 0,4236 mmol), 2-metilbifenilo-3-amina (Ejemplo 1, Paso 1: 77,6 mg, 0,424 mmol), [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropilo-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)metanosulfonato (Aldrich, cat n° 761605: 58 mg, 0,064 mmol) y carbonato de cesio (0,690 g, 2,12 mmol) en alcohol terc-butílico (10,0 ml) se purgó con nitrógeno, y luego se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0→50% EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,1; encontrado 339,2.

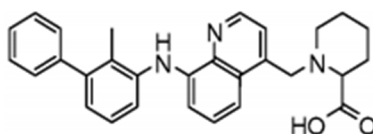
Paso 2: 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo]amino]etanol

[0249] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 5, con 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-carbaldehído (Paso 1) reemplazando 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-carbaldehído. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 384,2; encontrado 384,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,13 (s, 2H), 8,94 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 4H), 7,44 - 7,23 (m, 4H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 5,32 (brs, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

### Ejemplo 8

#### Ácido 1-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico

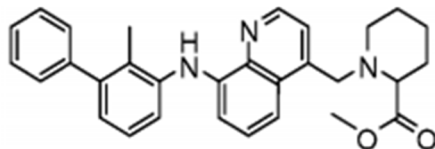
[0250]



Paso 1: 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)quinolina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo

[0251]

5



10

[0252] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar como se describe para el Ejemplo 3, Paso 1, con 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-carbaldehído (Ejemplo 7, Paso 1) reemplazando 8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LC-MS calculada para  $C_{30}H_{32}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 466,2; encontrado 466,2.

15

Paso 2: Ácido 1-({8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxílico

20

[0253] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, Paso 2, con 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)quinolina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo (Paso 1) reemplazando el 1-((8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{29}H_{30}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 452,2; encontrado 452,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,11 (dd, J = 15,2, 7,8 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 - 1,62 (m, 6 H).

25

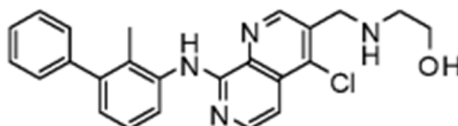
### Ejemplo 9

30

2-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol

[0254]

35

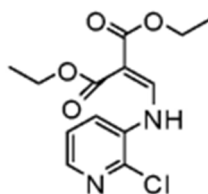


40

Paso 1: {(2-cloropiridina-3-ilo)amino}metileno}malonato de dietilo

[0255]

45



50

55

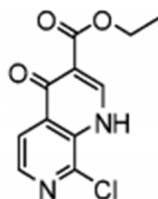
[0256] 3-Amino-2-cloropiridina (Aldrich, cat n° A46900: 5,71 g, 44,4 mmol) y ácido (etoximetileno)propanodioico, éster dietílico (Alfa Aesar, cat n° A13776: 9,013 ml, 44,6 mmol) se combinaron en un vial con una barra de agitación y se calentaron a 120°C durante 5 h. La mezcla resultante se concentró y se lavó con hexanos para proporcionar el compuesto deseado como un sólido beige. LC-MS calculada para  $C_{13}H_{16}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 299,1; encontrado 299,1.

60

Paso 2: 8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo

[0257]

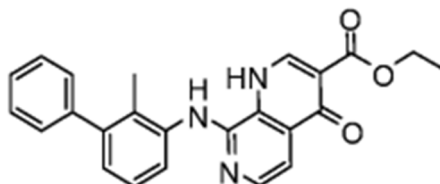
65



5

10 **[0258]** Se cargó un matraz de tres bocas con {[2-cloropiridina-3-ilo]amino]metileno}malonato de dietilo (6,39 g, 21,4 mmol), una barra de agitación y éter difenílico (*Aldrich, cat n° 240834*: 102 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 min burbujando nitrógeno a través de la solución. A continuación, se equipó un condensador de reflujo Vigreux y una sonda de temperatura y la temperatura interna de la reacción se calentó a 240-250°C durante 1 h. Luego se dejó enfriar la reacción y se añadieron hexanos para precipitar el producto. Después, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con hexanos. El sólido se secó adicionalmente usando alto vacío y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 253,0; encontrado 253,1.

*Paso 3: 8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo*

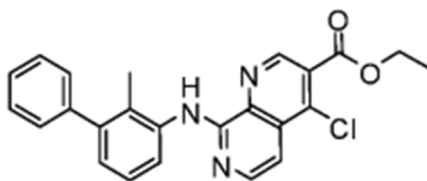
20 **[0259]**

25

30 **[0260]** Se añadió a un vial 2-metilbifenilo-3-amina (*Ejemplo 1, Paso 1*: 0,457 g, 2,49 mmol), 8-cloro-4-hidroxi-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo (630 mg, 2,5 mmol), carbonato de cesio (2,44 g, 7,48 mmol), precatalizador Brettphos-Pd-G3 (*Aldrich, cat n° 761605*: 339 mg, 0,374 mmol), luego alcohol terc-butílico (21 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 2 min, luego se selló y se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a ta, se filtró la mezcla y se lavó el sólido con acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía en columna (0→20% MeOH/DCM). LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2; encontrado 400,2.

35

*Paso 4: 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo*

40 **[0261]**

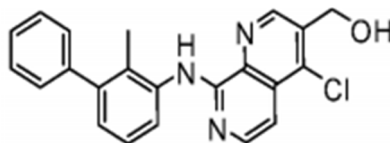
45

50 **[0262]** Un matraz equipado con un condensador de reflujo Vigreux se cargó con 8-(2-metilbifenilo-3-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo (0,480 g, 1,20 mmol), una barra de agitación y cloruro de fosforilo (13 ml, 140 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el cloruro de fosforilo restante se inactivó con hielo y se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió DCM a la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0→40% EtOAc/hexanos). LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 418,1; encontrado 418,2.

55

60 *Paso 5: {4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo}metanol*

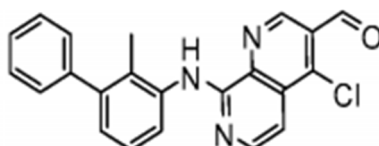
**[0263]**



5

10 **[0264]** A una solución de 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo (0,550 g, 1,32 mmol) en tetrahidrofurano (13,8 ml, 1,70E2 mmol) se añadió gota a gota 1,0 M tetrahidroaluminato de litio en THF (1,32 ml, 1,32 mmol) a -78°C. Después de la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La reacción fue se apagó cuidadosamente añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado, luego se añadió sal de Rochelle acuosa saturada y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido crudo se usó directamente en la siguiente etapa como una mezcla del compuesto del título y el aldehído correspondiente. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 376,1; encontrado 376,2.

Paso 6: 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído

20 **[0265]**

25

30 **[0266]** A una solución de {4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo}metanol (464,0 mg, 1,234 mmol) en cloruro de metileno (11 ml) a 0°C se añadió periodinano de Dess-Martin (549,8 mg, 1,296 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se interrumpió a esta temperatura con tiosulfato de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio, agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía usando una almohadilla de gel de sílice (EtOAc/hexanos 0→1: 1). LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 374,1; encontrado 374,2.

35

Paso 7: 2-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol

40 **[0267]** Una mezcla de 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (0,008 g, 0,02 mmol) y etanolamina (*Aldrich, cat n° 398136*: 3,87 ml, 0,0642 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (22,4 µl, 0,128 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió cuidadosamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,0136 g, 0,0642 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 h. La imina se observó mediante LC-MS (pH = 10, agua + NH<sub>4</sub>OH) y se añadió a la mezcla borohidruro de sodio (4,05 mg, 0,107 mmol) y unas gotas de metanol. La reacción se agitó a ta durante 2 h, luego se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 419,2; encontrado 419,1.

45

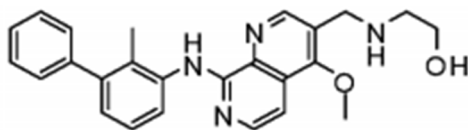
### Ejemplo 10

50

**2-[(4-metoxi-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol**

**[0268]**

55

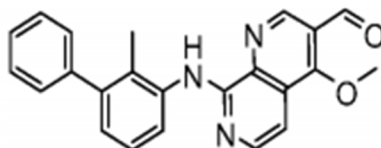


60

Paso 1: 4-metoxi-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído

**[0269]**

65



**[0270]** 4-Cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (*Ejemplo 9, Paso 6*: 20,0 mg, 0,0535 mmol), metanol (1,0 ml) y carbonato de potasio (8,87 mg, 0,0642 mmol) se combinaron en un vial y se calentaron a 60°C mientras se agitaban durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo amarillo resultante se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 370,1; encontrado 370,2.

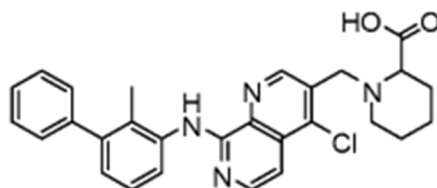
*Paso 2*: 2-[(4-metoxi-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol

**[0271]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 9, Paso 7* con 4-metoxi-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído reemplazando 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,2; encontrado 415,2.

### Ejemplo 11

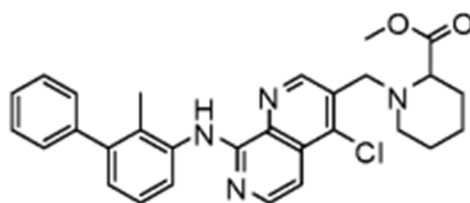
#### Ácido 1-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico

**[0272]**



*Paso 1*: 1-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxilato de metilo

**[0273]**



**[0274]** Una mezcla de 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (*Ejemplo 9, Paso 6*: 0,020 g, 0,053 mmol) e hidrocloreto de metilpiperidina-2-carboxilato (*Aldrich, cat n° 391204*: 28,8 mg, 0,160 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (55,9 ml, 0,321 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió cuidadosamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,0340 g, 0,160 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La imina resultante se observó por LC-MS (pH = 10, agua + NH<sub>4</sub>OH) y a la mezcla de reacción se le añadieron unas gotas de metanol y tetrahidrobórato de sodio (10,1 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo crudo se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 501,2; encontrado 501,2.

*Paso 2*: Ácido 1-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico

**[0275]** A un vial cargado con 1-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxilato de metilo (26,8 mg, 0,0535 mmol) se añadió hidróxido de litio (12,81 mg, 0,5350 mmol), metanol (0,5 ml), THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó a 60°C mientras se agitaba durante 2 h. Después de enfriar a ta,

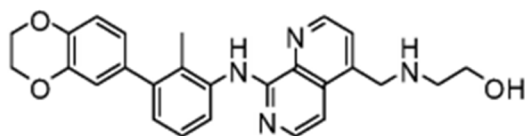
la mezcla se acidificó usando 1 N HCl acuoso, se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 487,2; encontrado 487,2.

## 5 Ejemplo 12

2-[[[8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-ilo]metilo]amino]etanol

[0276]

10

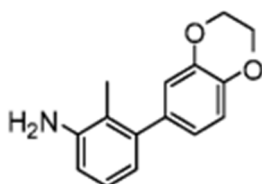


15

Paso 1: 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo)-2-metilaniлина

[0277]

20



25

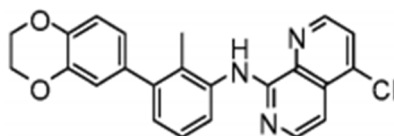
[0278] Una mezcla de 3-bromo-2-metilaniлина (Aldrich, cat n<sup>o</sup> 530018: 1,00 mL, 8,12 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (Combi-Blocks, cat n<sup>o</sup> BB-8311: 1,9 g, 10. mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (Aldrich, cat n<sup>o</sup> 379670: 0,05 g, 0,06 mmol) y carbonato de potasio (2,72 g, 19,7 mmol) en 1,4-dioxano (41,2 ml) y agua (20 ml) se desgasificaron y se recargaron con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla se calentó y se agitó a 110°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0→30% de EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 242,1; encontrado 242,2.

35

Paso 2: 4-cloro-N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-1,7-naftiridina-8-amina

[0279]

45



50

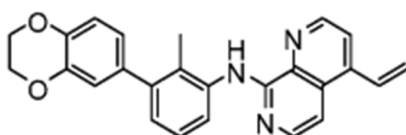
[0280] A un vial se le añadió 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilaniлина (0,263 g, 1,09 mmol), 4,8-dicloro-1,7-naftiridina (Synthonix, cat n<sup>o</sup> D7291: 180 mg, 0,91 mmol) y acetonitrilo (10,0 ml). La reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a ta, se añadió carbonato de cesio (0,296 g, 0,910 mmol) y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró al vacío. LC-MS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 404,1; encontrado 404,1.

55

Paso 3: N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina

[0281]

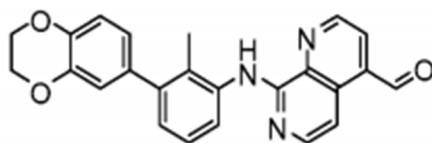
60



[0282] Una mezcla de N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina (0,370 g, 0,936 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (*Aldrich, cat nº 633348*: 1,59 ml, 9,36 mmol), carbonato de sodio (0,198 g, 1,87 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (*Aldrich, cat nº 701998*: 7,1 mg, 0,0094 mmol) en alcohol terc-butílico (6,73 ml) y agua (6 ml) se desgasificaron y sellaron. La mezcla se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+1)<sup>+</sup>: m/z = 396,2; encontrado 396,2.

10 Paso 4: 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído

[0283]



[0284] Un matraz se cargó con N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina (370 mg, 0,936 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), una barra de agitación y agua (20 ml). A esta suspensión se le añadió una mezcla al 4% p/p de tetraóxido de osmio en agua (0,89 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se añadió peryodato de sodio (2001 mg, 9,356 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0→60% EtOAc/hexanos). LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 398,1; encontrado 398,2.

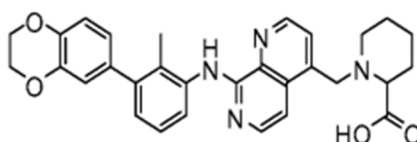
30 Paso 5: 2-[[8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-ilo]metilo]amino]etanol

[0285] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 9, Paso 7* con 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído que reemplaza al 4-cloro-8-[[2-metilbifenilo-3-ilo]amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; encontrado 443,3.

### Ejemplo 13

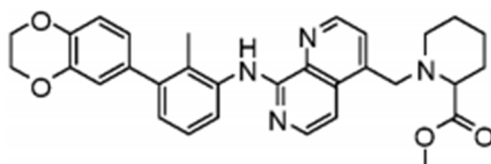
40 **Ácido 1-[[8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-ilo]metilo]piperidina-2-carboxílico**

[0286]



55 Paso 1: 1-((8-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-ilo)-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo

[0287]



65 [0288] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 11, Paso 1* con 8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-4-carbaldehído (*Ejemplo 12, Paso 4*)

reemplazando 4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-carbaldehído. El compuesto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para  $C_{31}H_{33}N_4O$  4 (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 525,2; encontrado 525,2.

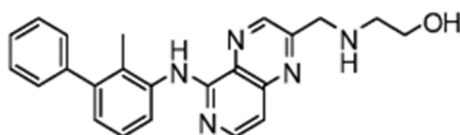
5 *Paso 2: Ácido 1-[(8-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino)-1,7-naftiridina-4-ilo]metilo]piperidina-2-carboxílico*

10 **[0289]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para *el Ejemplo 11, Paso 2* con 1-((8-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-ilo)-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo en sustitución de 1-((4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)piperidina-2-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para  $C_{30}H_{31}N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 511,2; encontrado 511,3.

#### 15 **Ejemplo 14**

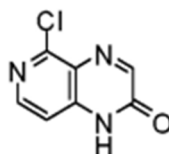
2-[(5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazin-2-ilo)metilo]amino]etanol

20 **[0290]**



25 *Paso 1: 5-cloropirido[3.4-b]pirazina-2(1H)-ona*

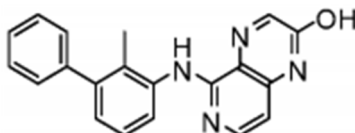
30 **[0291]**



35 **[0292]** Una suspensión de 2-cloropiridina-3,4-diamina (*Aldrich, cat n° 736376*: 0,5 g, 3 mmol) y glioxilato de etilo (1:1 p/v en tolueno, *Alfa Aesar, cat n° L19207*: 0,73 ml, 3,6 mmol) en etanol (5,0 ml) se calentó a 90°C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió a -20°C durante 2 d. El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío, se recogió y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_7H_5ClN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 182,0; encontrado 182,1.

45 *Paso 2: 5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ol*

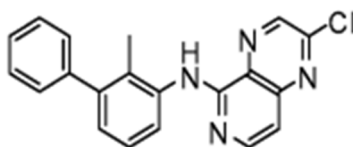
50 **[0293]**



55 **[0294]** Una mezcla desgasificada de 2-metilbifenilo-3-amina (*Ejemplo 1, Paso 1*: 0,020 g, 0,11 mmol), 5-cloropirido[3.4-b]pirazina-2(1H)-ona (0,020 g, 0,11 mmol), carbonato de cesio (0,107 g, 0,327 mmol) y precatalizador Brettphos Pd G3 (*Aldrich, cat n° 761605*: 7,9 mg, 0,0087 mmol) en alcohol terc-butílico (0,3 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. Se añadió cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua hasta que el pH fue ~ 5. Después de agitar durante la noche, el precipitado se filtró y el sólido se secó y se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para  $C_{20}H_{17}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 329,1; encontrado 329,2.

60 *Paso 3: 2-cloro-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)pirido[3.4-b]pirazina-5-amina*

65 **[0295]**

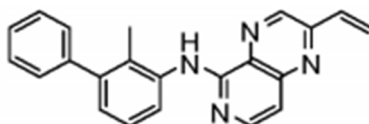


5

[0296] Una mezcla de 5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ol (0,25 g, 0,76 mmol) en cloruro de fosforilo (2,5 ml, 27 mmol) se calentó a 120°C en un vial sellado durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo negro resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 1 h a ta. El precipitado se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después, el sólido negro se trituró con terc-butilo metilo éter (3 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó para dar el producto deseado como un sólido marrón oscuro. A continuación, el filtrado se purificó usando cromatografía en columna (0→30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón oscuro. LC-MS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 347,1; encontrado 347,1.

Paso 4: N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-2-vinilpirido[3.4-b]pirazina-5-amina

20 [0297]



25

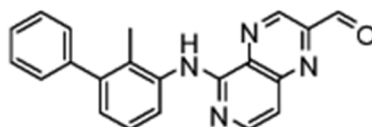
[0298] Una mezcla desgasificada de 2-cloro-N-(2-metilbifenilo-3-ilo)pirido[3.4-b]pirazina-5-amina (0,25 g, 0,72 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo) (cloro)paladio (1:1) (Aldrich, cat n° 741825: 0,063 g, 0,080 mmol), fosfato de potasio (0,47 g, 2,2 mmol) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, cat n° 663348: 0,18 ml, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,8 ml) se calentó a reflujo a 120°C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y el precipitado se filtró y se lavó. El filtrado orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía flash (EtOAc/hexanos al 0→30%) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido naranja. LC-MS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 339,2; encontrado 339,2.

35

Paso 5: 5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-carbaldehído

40

[0299]



45

[0300] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 12, Paso 4 con N-(2-metilbifenilo-3-ilo)-2-vinilpirido[3.4-b]pirazina-5-amina sustituyendo N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina. El compuesto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: m/z = 359,1; encontrado 359,2.

50

Paso 6: 2-[(5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ilo)metilo]amino]etanol

55

[0301] A una solución de 5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-carbaldehído (3,0 mg, 0,0088 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió etanolamina (Aldrich, cat n° 398136: 10,0 μL, 0,166 mmol) y ácido acético (10,0 μL, 0,176 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (31 mg, 0,15 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. Se agregaron agua y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró y se disolvió en THF/MeOH. El producto deseado se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, agua + NH<sub>4</sub>OH, luego una segunda purificación usando pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 386,2; encontrado 386,2.

60

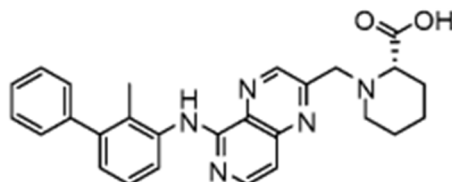
## Ejemplo 15

Ácido (2S)-1-({5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ilo}metilo)piperidina-2-carboxílico

[0302]

5

10



15

20

[0303] Una suspensión de 5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-carbaldehído (*Ejemplo 14, Paso 5*: 0,022 g, 0,065 mmol), ácido (2S)-piperidina-2-carboxílico (*Alfa Aesar, cat n° L15373*: 15 mg, 0,12 mmol) y ácido acético (10,0 ml, 0,176 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó durante 2 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (9,0 mg, 0,14 mmol) y se agitó a ta durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, agua + NH<sub>4</sub>OH, luego una segunda purificación usando pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; encontrado 454,3.

## Ejemplo 16

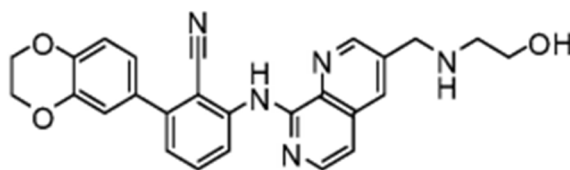
25

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-6-[[3-[(2-hidroxiethyl)amino]metilo]-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo

[0304]

30

35

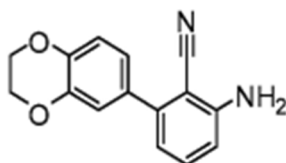


*Paso 1: 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)benzonitrilo*

40

[0305]

45



50

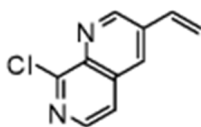
55

[0306] Una mezcla de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (*Combi-Blocks, cat n° SS-7081*: 3,0 g, 15 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilborónico (*Combi-Blocks, cat n° BB-8311*: 3,6 g, 20. mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (*Aldrich, cat n° 379670*: 0,1 g, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (5,11 g, 36,9 mmol) en 1,4-dioxano (77 ml) y agua (30 ml) se desgasificó y se recargó con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla se calentó y se agitó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido beige se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 253,1; encontrado 253,2.

60

*Paso 2: 8-cloro-3-vinilo-1,7-naftiridina*

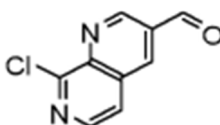
[0307]



5  
10  
15  
[0308] Una mezcla de 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (*PharmaBlock*, cat n° PBLJ2743: 0,200 g, 0,821 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (*Aldrich*, cat n° 663348: 153  $\mu$ L, 0,904 mmol), carbonato de sodio (0,174 g, 1,64 mmol) y [1,1'-bis(diciclohexilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (*Aldrich*, cat n° 701998: 6,2 mg, 0,0082 mmol) en alcohol terc-butílico (5,91 ml) y agua (6 ml) se desgasificó y selló. Se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 191,0; encontrado 191,0.

15 *Paso 3: 8-cloro-1,7-naftiridina-3-carbaldehído*

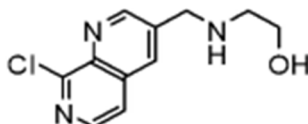
[0309]



20  
25  
30  
[0310] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 12, Paso 4* con 8-cloro-3-vinilo-1,7-naftiridina que reemplaza a N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]-4-vinilo-1,7-naftiridina-8-amina. El compuesto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 193,0; encontrado 192,9.

35 *Paso 4: 2-[[[8-cloro-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol*

[0311]



40  
45  
50  
[0312] Una mezcla de 8-cloro-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (0,160 g, 0,831 mmol) y etanolamina (*Aldrich*, cat n° 398136: 251  $\mu$ L, 4,15 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) y N,N-diisopropiletilamina (868  $\mu$ L, 4,98 mmol) se agitó a ta durante 1 h. Se añadió cuidadosamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,528 g, 2,49 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. A continuación, se añadió cuidadosamente a la mezcla tetrahidroborato de sodio (157 mg, 4,15 mmol) y metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después, la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo/alcohol isopropílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0→50% de metanol/DCM) y se obtuvo como un sólido blanquecino. LC-MS calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 238,1; encontrado 238,1.

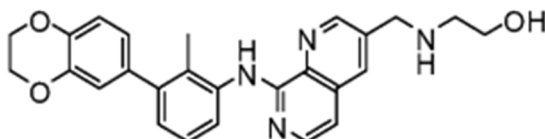
55 *Paso 5: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-6-[[[3-[[[2-hidroxietilo]amino]metilo]-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo.*

60  
65  
[0313] A un vial se le añadió 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)benzonitrilo (0,0106 g, 0,0421 mmol), 2-[[[8-cloro-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol (10,00 mg, 0,04207 mmol), carbonato de cesio (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxano (1 ml), (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diil) bis(difenilfosfina) (*Aldrich*, cat n° 526460: 4,9 mg, 0,0084 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (*Aldrich*, cat n° 328774: 4,4 mg, 0,0042 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 20 s, luego el vial se selló y se calentó a 110°C durante 2 h mientras se agitaba. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 454,2; encontrado 454,2.

**Ejemplo 17**

**2-[[[8-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino]-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol**

[0314]

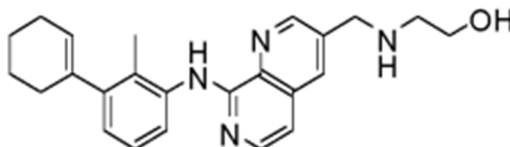


[0315] Se añadieron a un vial de 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilnilina (*Ejemplo 12, Paso 1*: 0,0102 g, 0,0421 mmol), 2-[[8-(8-cloro-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol (*Ejemplo 16, Paso 4*: 10,00 mg, 0,04207 mmol), carbonato de cesio (0,0274 g, 0,0841 mmol), 1,4-dioxano (1,00 ml), (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diil) bis(difenilfosfina) dipaladio (0) (*Aldrich, cat n° 328774*: 4,4 mg, 0,0042 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 20 s y el vial se selló y se calentó a 110°C mientras se agitaba durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con metanol y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como una sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; encontrado 443,2.

### Ejemplo de referencia 18

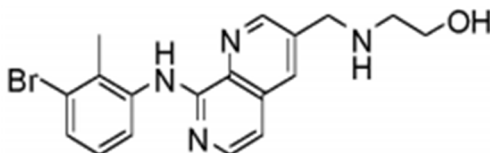
2-[[8-[(3-ciclohex-1-en-1-ilo-2-metilfenilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol

[0316]



*Paso 1*: 2-[[8-[(3-bromo-2-metilfenilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol

[0317]



[0318] A un vial de microondas se añadió 3-bromo-2-metilnilina (*Aldrich, cat n° 530018*: 29,5 µL, 0,240 mmol), 2-[[8-(8-cloro-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol (*Ejemplo 16, paso 4*: 57,00 mg, 0,2398 mmol), alcohol terc-butílico (1,1 ml) y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (59,0 µL, 0,236 mmol). La reacción se irradió a 100°C durante 1 h en el microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* y el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía en la columna (0→50% de metanol/DCM). LC-MS calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 387,1; encontrado 387,1.

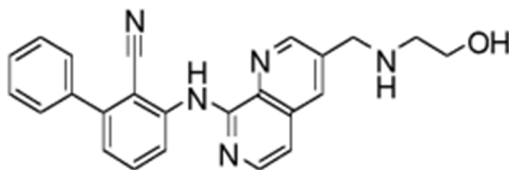
*Paso 2*: 2-[[8-[(3-ciclohex-1-en-1-ilo-2-metilfenilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol

[0319] A mezcla de 2-[[8-[(3-bromo-2-metilfenilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo]metilo]amino]etanol (0,0150 g, 0,0387 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-ilo-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (*Aldrich, cat n° 650277*: 0,0242 g, 0,116 mmol), carbonato de sodio (0,00821 g, 0,0775 mmol) y se desgasificó y selló el [1,1'-bis(diciclohexilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) (*Aldrich, cat n° 701998*: 0,29 mg, 0,00039 mmol) en alcohol terc-butílico (0,279 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con metanol y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, agua + NH<sub>4</sub>OH). LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,2; encontrado 389,3.

### Ejemplo 19

3-[(3-[[2-hidroxietilo]amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]bifenilo-2-carbonitrilo

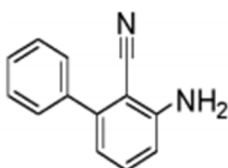
[0320]



5

10 *Paso 1: 3-aminobifenilo-2-carbonitrilo***[0321]**

15



20

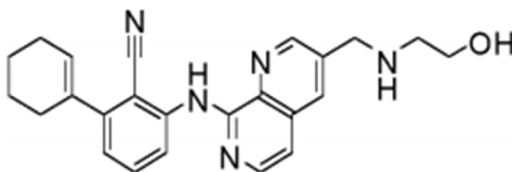
25 **[0322]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 16, Paso 1* con ácido fenilborónico (Aldrich, cat n° P20009) reemplazando ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilborónico. El compuesto crudo se purificó usando cromatografía en columna (0→50% EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 195,1; encontrado 195,2.

30 **[0323]** *Paso 2: 3-[(3-[(2-hidroxi)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]bifenilo-2-carbonitrilo* Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar como descrito para el *Ejemplo 16, Paso 5* con 3-aminobifenilo-2-carbonitrilo que reemplaza a 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)benzonitrilo. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como la sal de TFA. LC-MS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 396,2; encontrado 396,3.

30

**Ejemplo de referencia 20**35 **2-ciclohex-1-en-1-ilo-6-[(3-[(2-hidroxi)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo****[0324]**

40

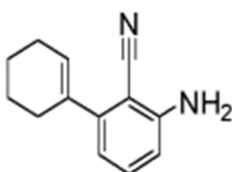


45

*Paso 1: 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitrilo*

**[0325]**

50



55

60 **[0326]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 16, Paso 1* con 2-ciclohex-1-en-1-ilo-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, cat n° 650277) reemplazando ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilborónico. El compuesto crudo se purificó usando cromatografía en columna (0→50% EtOAc/hexanos). LC-MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 199,1; encontrado 199,1.

*Paso 2: 2-ciclohex-1-en-1-ilo-6-[(3-[(2-hidroxi)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo*

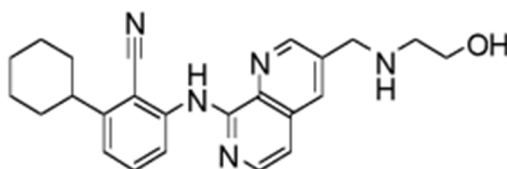
65 **[0327]** Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 16, Paso 5* con 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitrilo reemplazando 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)benzonitrilo. La

mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{26}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400,2; encontrado 400,3.

### Ejemplo de Referencia 21

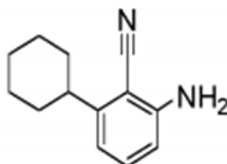
#### 2-ciclohexilo-6-[(3-[(2-hidroxietilo)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo

[0328]



Paso 1: 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo

[0329]



[0330] Una mezcla de 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo (*Ejemplo 20, Paso 1*: 100 mg, 0,5 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (53 mg, 0,050 mmol) en metanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El compuesto deseado se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para  $C_{13}H_{17}N_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 201,1; encontrado 201,2.

Paso 2: 2-ciclohexilo-6-[(3-[(2-hidroxietilo)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo]amino]benzonitrilo

[0331] Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 16, Paso 5* con 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo reemplazando al 2-amino-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)benzonitrilo. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{28}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 402,2; encontrado 402,3.

### Ejemplo A. Ensayo de unión de fluorescencia (HTRF) resuelta por tiempo homogéneo PD-1/PD-L1

[0332] Los ensayos se realizaron en una placa negra de 384 pocillos de poliestireno estándar con un volumen final de 20  $\mu$ L. Los inhibidores fueron diluidos primero en serie en DMSO y luego se agregaron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1%. Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en el tampón PBS (pH 7,4) con Tween-20 al 0,05% y BSA al 0,1%. La proteína PD-L1 humana recombinante (19-238) con una etiqueta His en el extremo C-terminal se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5229). La proteína PD-1 humana recombinante (25-167) con etiqueta Fc en el extremo C-terminal también se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5257). Las proteínas PD-L1 y PD-1 se diluyeron en el tampón de ensayo y se añadieron 10  $\mu$ l al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con inhibidores durante 40 minutos. La incubación fue seguida por la adición de 10  $\mu$ l de tampón de detección HTRF suplementado con IgG antihumano marcado con criptato de europio (PerkinElmer-AD0212) específico para Fc y anticuerpo anti-His conjugado con SureLight®-Alofocianina (APC, PerkinElmer-AD0059H). Después de la centrifugación, la placa se incubó a 25°C durante 60 min. antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (relación 665nm/620nm). Las concentraciones finales en el ensayo fueron - PD1 3 nM, PDL1 10 nM, IgG anti-humana de europio 1 nM y anti-His-Alofocianina 20 nM. La determinación de  $Cl_{50}$  se realizó mediante el ajuste de la curva de actividad de control porcentual frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

[0333] Los compuestos de la presente descripción, como se ejemplifica en los Ejemplos, mostraron los valores de  $Cl_{50}$  en los siguientes intervalos: + =  $Cl_{50} \leq 10$  nM; ++ =  $10$  nM <  $Cl_{50} \leq 100$  nM; +++ =  $100$  nM <  $Cl_{50} \leq 1000$  nM.

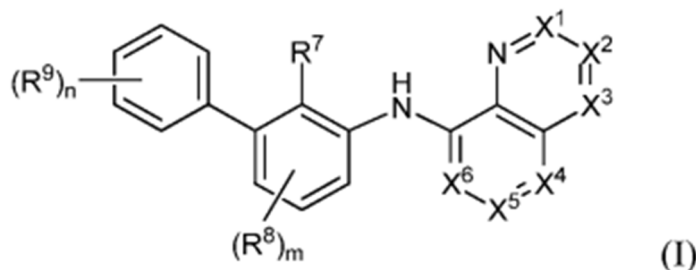
[0334] Los datos obtenidos para los compuestos de ejemplo usando el ensayo de unión de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) de PD-1/PD-L1 descrito en el Ejemplo A se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

<b>Ejemplo</b>	<b>PD-1/PD-L1 HTRF <math>CI_{50}</math> (nM)</b>
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	++
7	++
8	++
9	++
10	+
11	++
12	+
13	++
14	+
15	++
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	++

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

X<sup>1</sup> es N o CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> es N o CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;

X<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>;

X<sup>5</sup> es N o CR<sup>5</sup>;

X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>

en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no son todos simultáneamente N;

en donde X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> no son todos simultáneamente N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>;

R<sup>7</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, OH, ciclopropilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, donde cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre H y C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo, OH, CN o OCH<sub>3</sub>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno, C<sub>2-4</sub> alquinilo, halo, CN, OH, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub> alquilo, -N(C<sub>1-4</sub> alquilo)<sub>2</sub>, OR<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, en donde cada R<sup>10</sup> es independientemente H o C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, OH, CN y C<sub>1-4</sub> alcoxi y en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueno y C<sub>2-4</sub> alquinilo de R<sup>8</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, C<sub>1-4</sub> alquilo y C<sub>1-4</sub> alcoxi;

o dos sustituyentes R<sup>9</sup> adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo condensado, un anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros, un anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros o un anillo condensado de C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, en donde el anillo heterocicloalquilo condensado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S y en donde el anillo fenilo condensado, el anillo heterocicloalquilo condensado de 5-7 miembros, el anillo heteroarilo condensado de 5 o 6 miembros y el anillo C<sub>3-10</sub> cicloalquilo condensado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-</sub>

10 arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

5 cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y de heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R<sup>d</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>q</sup> independientemente seleccionados;

10 cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> independientemente seleccionados;

15 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> heteroarilo, cicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> independientemente seleccionados de C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

20 cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> heteroarilo, cicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> independientemente seleccionados; o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>h</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>i</sup> seleccionados independientemente de C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo

25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueniilo, C<sub>2-4</sub> alquinilo, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de heterocicloalquilo como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>o</sup> cualesquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o cualesquiera dos sustituyentes R<sup>o</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y

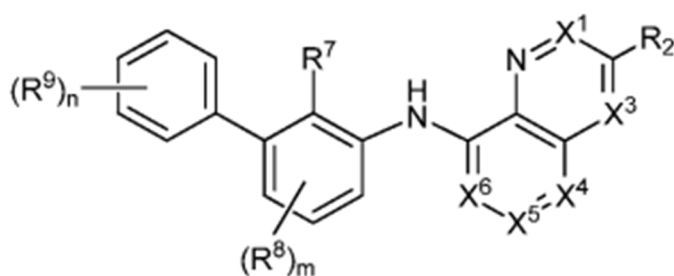
cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>1-4</sub> haloalquilo, C<sub>2-4</sub> alqueniilo y C<sub>2-4</sub> alquinilo, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>6-10</sub> arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>2-4</sub> alqueniilo, y C<sub>2-4</sub> alquinilo de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alquiltio, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, y C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente C<sub>1-6</sub> alquilo;

el subíndice n es un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5; y

el subíndice m es un número entero de 1, 2 o 3.

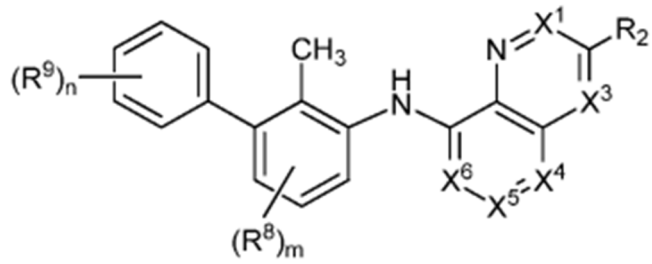
## 2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



(II)

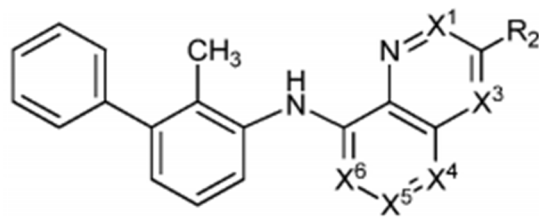
en donde R<sup>2</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueniilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueniilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo -C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>2</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

## 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula (III):



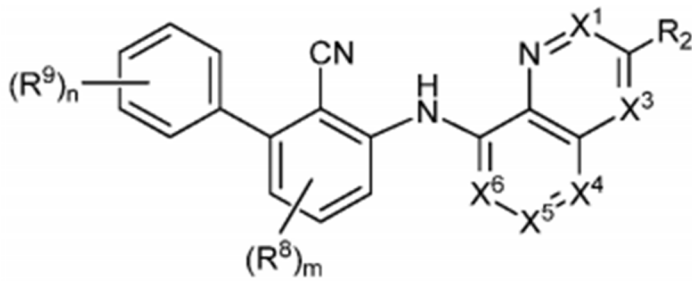
10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la fórmula (IV):



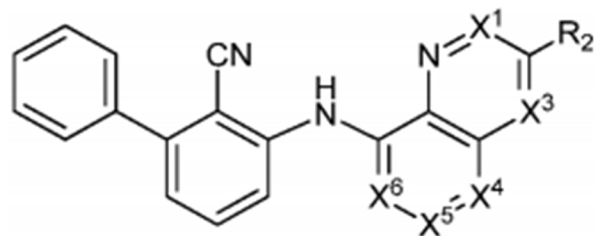
20 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula (V):



35 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

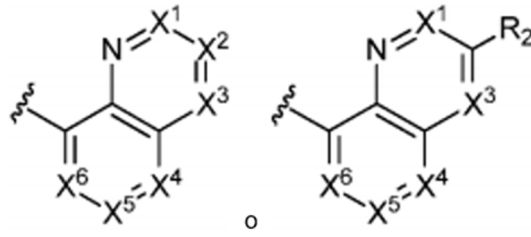
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 5, que tiene la Fórmula (VI):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

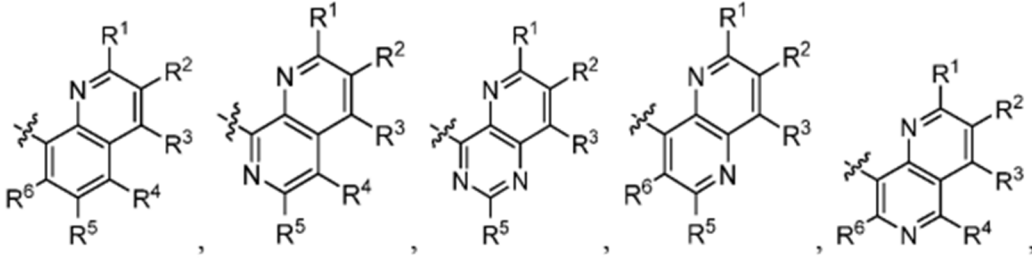
55 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde el resto

5



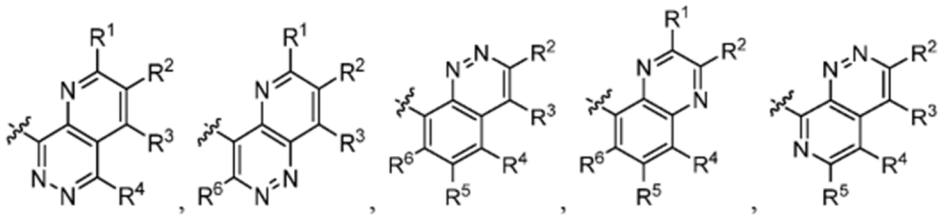
10 se selecciona de:

15



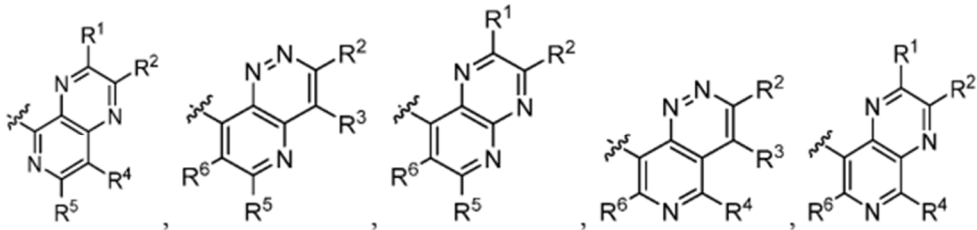
20

25



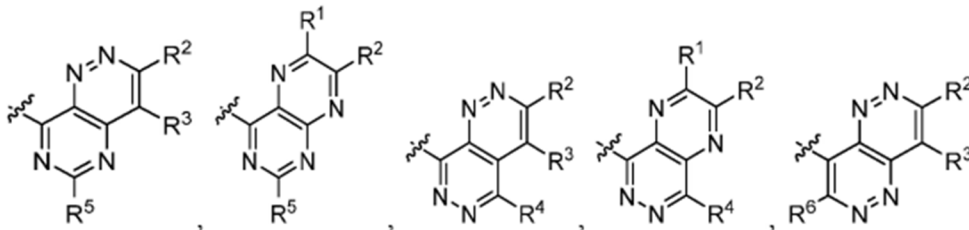
30

35



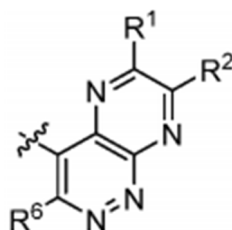
40

45



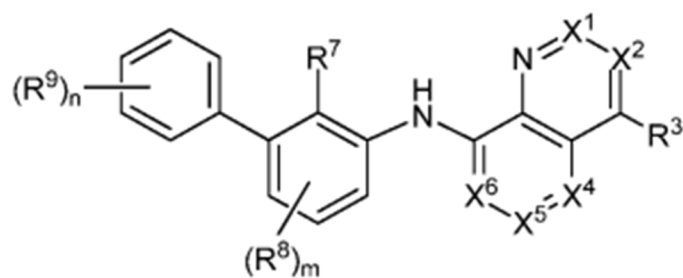
50 y

55



60

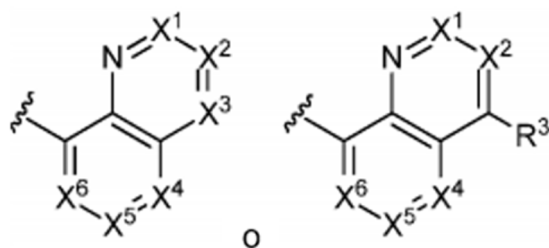
8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VII):



15 en donde R<sup>3</sup> es halo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> haloalquilo, C<sub>1-6</sub> haloalcoxi, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>6-10</sub> arilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C<sub>6-10</sub> arilo-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>3-10</sub> cicloalquilo-C<sub>1-4</sub> alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C<sub>1-4</sub> alquilo de R<sup>3</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

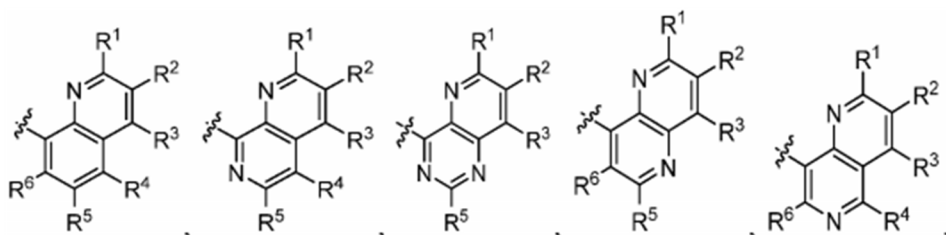
20

25 **9.** El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde el resto

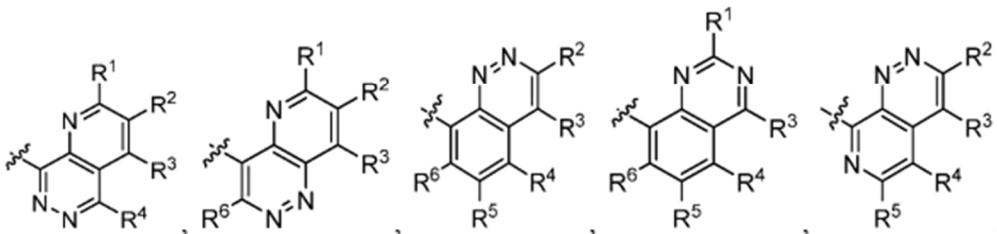


se selecciona de:

5

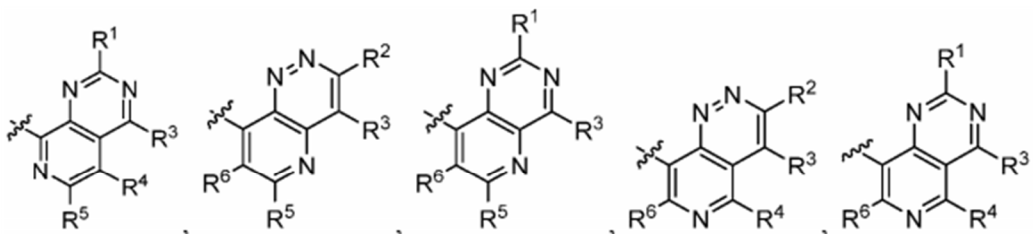


10



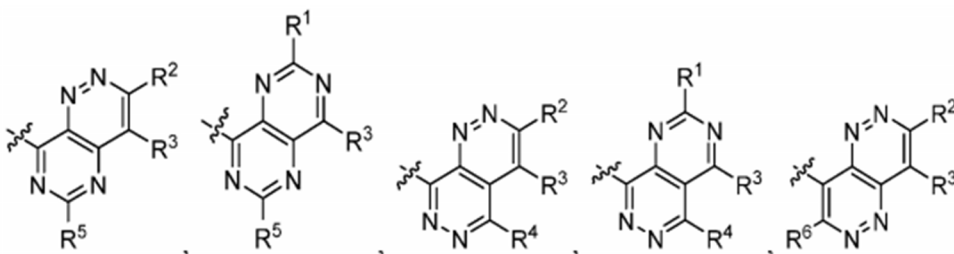
15

20



25

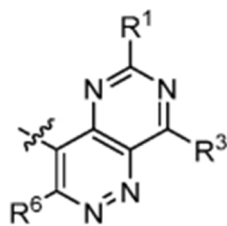
30



35

40 y

45



50 **10.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

- (a) X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; o
- (b) X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N; o
- (c) X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> es N, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N; o
- (d) X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es N, X<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N; o
- (e) X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es N, X<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>.

60 **11.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cuando sea aplicable, se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo.

12. El compuesto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando sea aplicable, se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo.

5 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

(a) R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; o

(b) R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup> y R<sup>b</sup> es -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; o

(c) R<sup>2</sup> es 2-hidroxietilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo o (3-cianobencilo)oxi.

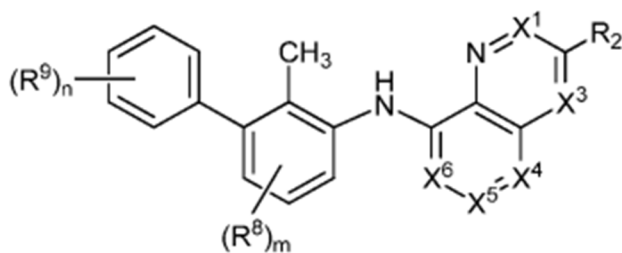
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, en donde:

(a) R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; o

(b) R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup> y R<sup>b</sup> es -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; o

(c) R<sup>3</sup> es 2-hidroxietilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo o (3-cianobencilo)oxi.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma; donde

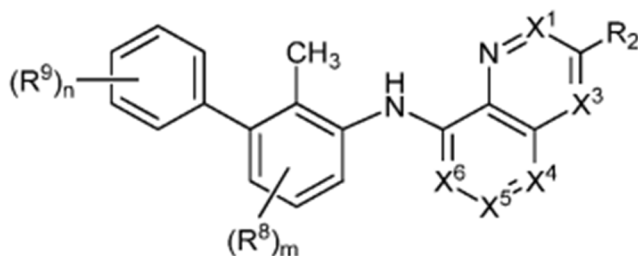
X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; y

R<sup>b</sup> es -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



(III)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde

X<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> es N, X<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona cada uno independientemente entre H, CN, C<sub>1-6</sub> alquilo y halo;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; y

R<sup>b</sup> es -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

(a) 2-[[[8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-3-ilo]metilo]amino]etanol;

2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)amino]etanol;  
 Ácido 1-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;  
 Ácido 1-[(4-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.2-d]pirimidina-7-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;  
 Ácido 1-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;  
 5 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo)amino]etanol;  
 2-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo)amino]etanol; y  
 Ácido 1-[(8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]quinolina-4-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 o se selecciona de:

(b) 2-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)amino]etanol;  
 2-[(4-metoxi-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo)amino]etanol;  
 Ácido 1-[(4-cloro-8-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;  
 2-[(8-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo]amino]etanol;  
 15 Ácido 1-[(8-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino)-1,7-naftiridina-4-ilo)metilo]piperidina-2-  
 carboxílico;  
 2-[(5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ilo)metilo)amino]etanol;  
 Ácido (2S)-1-[(5-[(2-metilbifenilo-3-ilo)amino]pirido[3.4-b]pirazina-2-ilo)metilo]piperidina-2-carboxílico;  
 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-6-[(3-[(2-hidroxietilo)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo)amino]benzonnitrilo;  
 20 2-[(8-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-2-metilfenilo]amino)-1,7-naftiridina-3-ilo)metilo]amino]etanol; y  
 3-[(3-[(2-hidroxietilo)amino]metilo)-1,7-naftiridina-8-ilo)amino]bifenilo-2-carbonitrilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

25 **18.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-17**, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 **19.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-17**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, para usar en un método de inhibición de la interacción PD-1/PD-L1.

**20.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-17**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, o una composición de acuerdo con la reivindicación **18**, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la interacción PD-1/PDL1.

35 **21.** El compuesto o composición para su uso según la reivindicación **20**, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

**22.** El compuesto o composición para su uso según la reivindicación **21**, en donde el cáncer es un tumor sólido, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer renal, melanoma, melanoma cutáneo, cáncer hepático, o cáncer de pulmón.

40 **23.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-17**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, o una composición de acuerdo con la reivindicación **18**, para su uso en un método de potenciar, estimular, modular y/o aumentar la respuesta inmune en un paciente.

45 **24.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-17**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, o una composición de acuerdo con la reivindicación **18**, para su uso en un método de inhibición del crecimiento, proliferación o metástasis de células cancerosas en un paciente.