

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 092**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2017** **PCT/US2017/041899**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018** **WO18013789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017** **E 17743174 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022** **EP 3484866**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

14.07.2016 US 201662362207 P

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

07.12.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YU, ZHIYONG;
WU, LIANGXING y
YAO, WENQING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 930 092 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

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 de PD-1/PD-L1 y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo enfermedades infecciosas y cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en el control y erradicación de enfermedades como el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas a menudo desarrollan estrategias para evadir o suprimir el sistema inmunitario para favorecer su crecimiento. Uno de tales mecanismos es la alteración de la expresión de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras expresadas en células inmunitarias (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). El bloqueo de la señalización de un punto de control inmunitario inhibidor, como la muerte celular programada-1 (PD-1), ha demostrado ser una modalidad de tratamiento prometedora y eficaz.

La muerte celular programada (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 intrínseco para prevenir la activación de las células T, lo que a su vez reduce la autoinmunidad y promueve la autotolerancia. Además, también se sabe que PD-1 desempeña un papel crítico en la supresión de la respuesta de células T específicas de antígeno en enfermedades como el cáncer y la infección vírica (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J.Clinical Oncol 2015, 1-9).

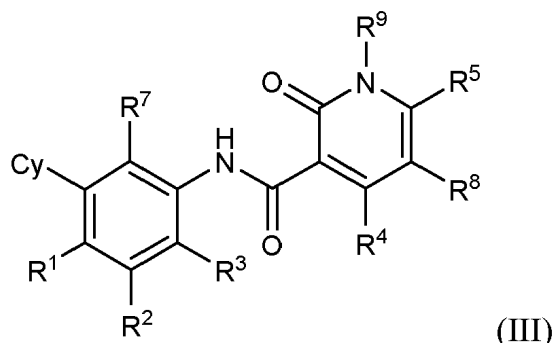
La estructura de PD-1 consiste de un dominio de tipo variable de inmunoglobulina extracelular seguido de una región transmembrana y un dominio intracelular (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). El dominio intracelular contiene dos sitios de fosforilación localizados en un motivo inhibidor basado en tirosina de inmunorreceptor y un motivo de cambio basado en tirosina de inmunorreceptor, 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 de PD-L1 se regula por incremento en los macrófagos y las células dendríticas en respuesta al tratamiento con lipopolisacáridos y GM-CSF, y en las células T y las células B tras la señalización del receptor de células T y del receptor de células B. PD-L1 también se expresa en gran medida en casi todas las células tumorales, y la expresión aumenta aún más después del tratamiento con IFN- γ (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 en el tumor es un 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 en células dendríticas (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). La ligación de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 en las células T suministra una señal que inhibe la producción de IL-2 e IFN- γ , así como la proliferación celular inducida tras la activación del receptor de células T (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43, Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). El mecanismo implica el reclutamiento de fosfatasa de 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 circuito de activación de PKC- θ , que es necesario para la activación de las vías de NF- κ B y API, y para la producción de citoquinas como IL-2, IFN- γ y TNF (Sharpe et al., Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

Varias líneas de evidencia de estudios preclínicos en animales indican que PD-1 y sus ligandos regulan negativamente las respuestas inmunitarias. Se ha demostrado que los ratones deficientes en PD-1 desarrollan glomerulonefritis similar al lupus y cardiomiopatía dilatada (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). Usando un modelo de LCMV de infección crónica, se ha demostrado que la interacción de 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 respaldan el desarrollo de un enfoque terapéutico para bloquear la cascada de señalización inhibidora mediada por PD-1 para aumentar o "rescatar" la respuesta de las células T. Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos compuestos que bloqueen la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1.

Los compuestos de 1,2,4-oxadiazol y 1,2,4-tiadiazol, y su uso como agentes terapéuticos se analiza en la US 2015/073024, como lo son los derivados de dichos compuestos. En la US 2015/073024 también se analiza el uso de dichos compuestos y derivados en el tratamiento de trastornos.

SUMARIO

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde las variables constituyentes se definen en la presente y en las reivindicaciones.

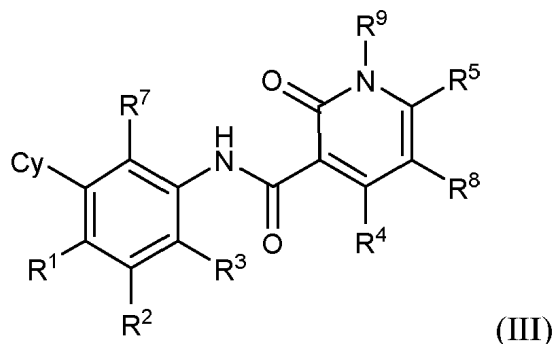
La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además compuestos y composiciones que pueden usarse en métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Compuestos

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;

cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, y S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄; y en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄,

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR¹², SR¹², C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)NR¹²R¹², C(=NR¹²)R¹², C(=NR¹²)NR¹²R¹², S(O)R¹², S(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹², o S(O)₂NR¹²R¹², en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R¹² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g; en donde el

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de Rⁿ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^f, OR^f, SR^f, C(O)R^f, C(O)NR^fR^f, C(O)OR^f, OC(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, NHR^f, NR^fR^f, NR^fC(O)R^f, NR^fC(O)NR^fR^f, NR^fC(O)OR^f, C(=NR^f)NR^fR^f, NR^fC(=NR^f)NR^fR^f, NR^fC(=NOH)NR^fR^f, NR^fC(=NCN)NR^fR^f, S(O)R^f, S(O)NR^fR^f, S(O)₂R^f, NR^fS(O)₂R^f, NR^fS(O)₂NR^fR^f y S(O)₂NR^fR^f, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

o dos sustituyentes R^a cualquiera 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^h independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k; o dos grupos R^h 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 cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes R^c cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^e cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^g cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^o cualquiera 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^h independientemente seleccionados; y

o dos sustituyentes R^r cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

cada R^j, R^k, R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ de R¹, R^k, R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y

cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, NHR¹³ y NR¹³R¹³, en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R¹³ es independientemente alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄-, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, y S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄; y en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR¹², SR¹², C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)NR¹²R¹², C(=NR¹²)R¹², C(=NR¹²)NR¹²R¹², S(O)R¹², S(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹², o S(O)₂NR¹²R¹², en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^{12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^{12} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^o se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ se selecciona independientemente de los otros.

cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gNR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gNR^g, NR^gNR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gCN(CO)NR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gNR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gNR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gNR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gNR^g v S(O)₂NR^gNR^g en donde el

NR^oS(O)₂NR^o, S(O)₂R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂NR^o, NR^oS(O)₂NR^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de Rⁿ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q.

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, y $S(O)_2NR^eR^e$, en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados:

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10

miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHORⁱ, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

o dos sustituyentes R^a cualquiera 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^h independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)₂R^k, S(O)₂NR^kR^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k; o dos grupos R^h 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 cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes R^c cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^e cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^g cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^o cualquiera 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^h independientemente seleccionados; y

o dos sustituyentes R^r cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

cada Rⁱ, R^k, R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ de Rⁱ, R^k, R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y

cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, NHR¹³ y NR¹³R¹³, en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R¹³ es independientemente alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde:

- 5 Cy es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;
- 10 cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄-, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, y S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos
- 15 independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄; y en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;
- 20 R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
- 25 o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o
- 30 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
- 35 R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;
- R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;
- R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR¹², SR¹², C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)NR¹²R¹², C(=NR¹²)R¹², C(=NR¹²)NR¹²R¹², S(O)R¹², S(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹², o S(O)₂NR¹²R¹², en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o
- 40 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
- 45 cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R¹² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
- 50 cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;
- 55 cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c,
- 60
- 65

OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos además con 1-3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de Rⁿ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r y S(O)₂NR^rR^r, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

o dos sustituyentes R^a cualquiera 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^h independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4-} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NOH)NR^iR^i$, $NR^iC(=NCN)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, y $S(O)_2NR^iR^i$, en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^i independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, y $S(O)_2NR^kR^k$; o dos grupos R^h 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 cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes R^c cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^e cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^g cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

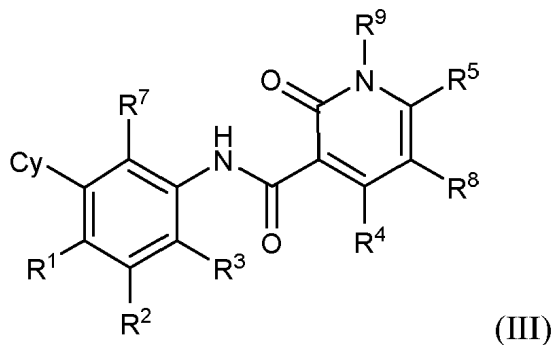
o dos sustituyentes R^o cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y

o dos sustituyentes R^f cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

cada R^i , R^k , R^o o R^f se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} de R^i , R^k , R^o o R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y

cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH_2 , halo, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , NHR^{13} y $NR^{13}R^{13}$, en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R^{13} es independientemente alquilo C_{1-6} .

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^6 independientemente seleccionados;

cada R^1 , R^2 y R^2 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, $NHOR^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(=NR^{10})R^{10}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}C(=NR^{10})NR^{10}R^{10}$, $NR^{10}S(O)R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)R^{10}$, $S(O)NR^{10}R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, y $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C_{1-4} ; y en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} y alcoxi C_{1-4} de R^1 , R^2 y R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C_{1-4} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , 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 , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, y $S(O)_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^4 , R^5 y R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^b adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R^7 es halo, alquilo C_{1-6} o CN;

R^8 es $-CH_2NHR^c$ o $-CH_2NR^cR^c$;

R^9 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , CN, OR^{12} , SR^{12} , $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)NR^{12}R^{12}$, $C(=NR^{12})R^{12}$, $C(=NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $S(O)R^{12}$, $S(O)NR^{12}R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, o $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4} - y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^9 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^{12} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^{12} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ y $S(O)_2NR^cR^c$; en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} -

, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de Rⁿ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHORⁱ, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

o dos sustituyentes R^a cualquiera 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^h independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^h

están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^j independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, y $S(O)_2NR^kR^k$;

o dos grupos R^h 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 cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes R^c cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^e cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^g cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

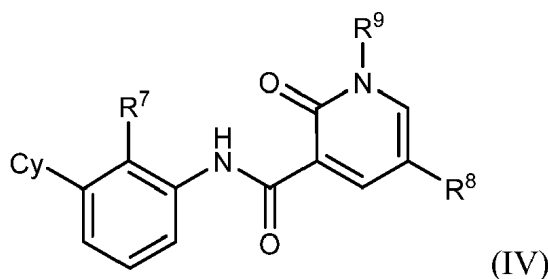
o dos sustituyentes R^o cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados; y

o dos sustituyentes R^r cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

cada R^j , R^k , R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} de R^1 , R^k , R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q ; y

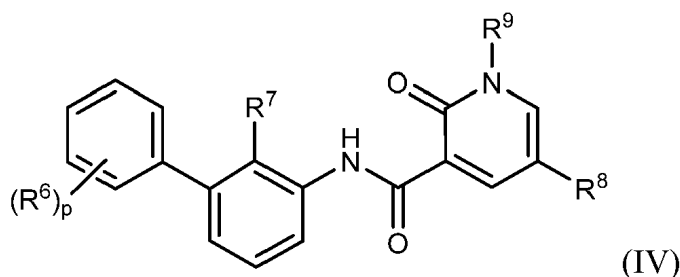
cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, $-COOH$, NH_2 , halo, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , NHR^{13} y $NR^{13}R^{13}$, en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R^{13} es independientemente alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde las variables Cy, R^7 , R^8 y R^9 son como se definen con respecto a la Fórmula (III).

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde p es 1, 2, 3, 4 o 5 y R^6 , R^7 , R^8 y

R⁹ son como se definen en relación con la fórmula (III)

En algunas realizaciones, (i) X¹ es N, X² es CR² y X³ es CR³; (ii) X¹ es CR¹, X² es N y X³ es CR³; o (iii) X¹ es CR¹, X² es CR² y X³ es N. En algunas realizaciones, X¹ es N, X² es CR² y X³ es CR³. En ciertas realizaciones, X¹ es CR¹, X² es N y X³ es CR³. En algunas realizaciones, X¹ es CR¹, X² es CR² y X³ es N.

En algunas realizaciones, (i) X⁴ es N y X⁵ es N; (ii) X⁴ es N y X⁵ es CR⁵; o (iii) X⁴ es CR⁴ y X⁵ es N. En algunas realizaciones, X⁴ es N y X⁵ es N. En ciertas realizaciones, X⁴ es N y X⁵ es CR⁵. En algunas realizaciones, X⁴ es CR⁴ y X⁵ es N.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzodioxin-5-ilo, 2-metilindazol-6-ilo o 1-metilindazol-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, ciclohexilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2-metilindazol-6-ilo o 1-metilindazol-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, ciclohexilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-metilindazol-6-ilo o 1-metilindazol-4-ilo. En algunas realizaciones, Cy es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, Cy es fenilo sustituido con uno o más grupos fluoro o metoxi. En algunas realizaciones, Cy es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo. En algunas realizaciones, Cy es indazolilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ es H, R² es H o halo, y R³ es H. En ciertas realizaciones, R¹ es H. En algunas realizaciones, R² es H. En algunas realizaciones, R³ es H. En algunas realizaciones, R¹ es H, R² es H y R³ es H.

En algunas realizaciones, R⁴ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, R⁴ es H.

En algunas realizaciones, R⁵ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, R⁵ es H.

En algunas realizaciones, R⁶ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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, o S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de cada R⁶ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , CN, NO_2 , o OR^a , en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^6 adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, R^6 es H, halo, alquilo C_{1-6} u OR^a ; o dos sustituyentes R^6 adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

En la presente invención, R^7 es halo, alquilo C_{1-6} o CN. En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_{1-6} o CN.

En la presente invención, R^8 es $-CH_2NHR^c$ o $-CH_2NR^cR^c$. En algunas realizaciones, R^8 es (2-hidroxietilamino)metilo, (2-carboxi-1-piperidinil)metilo, ((S)-2-carboxi-1-piperidinil)metilo o ((R)-2-carboxi-1-piperidinil)metilo.

En algunas realizaciones, R^9 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^9 es metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^9 es metilo. En algunas realizaciones, R^9 es etilo.

En algunas realizaciones:

X^1 es CR^1 ;

X^2 es CR^2 ;

X^3 es CR^3 ;

X^4 es N o CR^4 ;

X^5 es N o CR^5 ;

Cy es fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^6 independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R^6 adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halo, CN, OH, COOH, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-O(CO)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-O(CO)NHR^{10}$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHC(O)NHR^{10}$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$ y $-SO_2NHR^{10}$, en donde el alquilo C_{1-4} , ciclopropilo y ciclopropilmetilo de R^1 , R^2 o R^3 están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN o alcoxi C_{1-4} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi, fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenil-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} , CN, OH, COOH, NO_2 , OR^a , $C(O)OR^a$, NH_2 , $-NHR^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-O(CO)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O(CO)NR^aR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^aR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^aR^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenil-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^4 , R^5 y R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b ;

R^7 es halo, alquilo C_{1-6} o CN;

R^8 es $-CH_2NHR^c$ o $-CH_2NR^cR^c$;

R^9 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} o (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_{1-4-} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,

fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NHR^c, N(R^c)₂, OR^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, COOH, NR^cC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^f;

o dos sustituyentes R^c 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 o 2 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OH, COOH, OR^g, C(O)OR^g, NH₂, -NHR^g, -N(R^g)₂, -C(O)NR^gR^g, -NR^gC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)₂R^g y S(O)₂NR^gR^g, en donde cada R^g es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; y

cada R^h se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NHRⁱ, N(Rⁱ)₂, ORⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ y C(O)ORⁱ, en donde Rⁱ es H o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones:

X¹ es CR¹;

X² es CR²;

X³ es CR³;

X⁴ es CR⁴;

X⁵ es CR⁵;

Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂, en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN, NO₂ y OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, y OC(O)NR^cR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, y NR^gC(O)R^g; y

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas realizaciones:

- 5 X¹ es CR¹;
X² es CR²;
X³ es CR³;
X⁴ es CR⁴;
X⁵ es CR⁵;
- 10 Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados; cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄; cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y OR^a;
- 15 o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
- 20 R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;
R⁸ es-CH₂NHR^c o-CH₂NR^cR^c;
R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆;
cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, OH,
- 25 OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, y C(O)OR^c;
cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ de cada R^c está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de OR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g y C(O)OR^g; y
cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas realizaciones:

- 35 X¹ es CR¹;
X² es CR²;
X³ es CR³;
X⁴ es CR⁴;
X⁵ es CR⁵;
- 40 Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;
R¹, R² y R³ son H;
cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆ y OR^a;
o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el
- 45 anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
R⁷ es alquilo C₁₋₆, o CN
R⁸ es-CH₂NHR^c o-CH₂NR^cR^c;
R⁹ es alquilo C₁₋₆;
- 50 cada R^a es alquilo C₁₋₆;
cada R^b se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y C(O)OR^c;
cada R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ de R^c está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de OR^g; y cada R^g es H.

- 55 Se aprecia además que ciertas características de la divulgación que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización (mientras que se pretende que las realizaciones se combinen 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 pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por tanto,
- 60 se contempla que las características descritas como realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) puedan combinarse en cualquier combinación adecuada. Sólo los compuestos definidos por la Fórmula (III) de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas están abarcados dentro de la presente invención.

- 65 En varios lugares de la presente memoria descriptiva, ciertas características de los compuestos se divulgan 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 e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C₁₋₆" divulgue individualmente (sin limitación) metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "de n miembros", donde n es un número entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidino 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.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, pueden describirse variables que definen grupos de enlace divalentes. 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'')_n- incluye tanto -NR(CR'R'')_n- como -(CR'R'')_nNR- y se pretende que divulgue 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 entonces que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo o grupo arileno de enlace, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al 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 esté permitida tal sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado da como resultado una molécula químicamente estable. La frase "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido. El término "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y se reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término "C_{n-m}" indica un intervalo que incluye los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₄ y C₁₋₆.

El término "alquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C_{n-m}" 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 C-H 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 fracciones alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo y 1,2,2-trimetilpropilo.

El término "alqueno" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alqueno corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alqueno al resto del compuesto. El término "alqueno C_{n-m}" se refiere a un grupo alqueno que tiene de n a m carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alqueno contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo y *sec*-butenilo.

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

El término "alquileo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. Un grupo alquileo corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alquileo al resto del compuesto. El término "alquileo C_{n-m}" 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, y 2-metil-propan-1,3-diilo.

El término "alcoxi", empleado solo 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 "alcoxi C_{n-m}" se refiere a un

grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n -propoxi e isopropoxi), y t -butoxi. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

5 El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH_2 .

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

10 El término "ciano" o "nitrilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-C}\equiv\text{N}$, que también puede escribirse como -CN .

Los términos "halo" o "halógeno", usados solos o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas realizaciones, los grupos halo son F.

15 El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. El término "haloalquilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene de n a m átomos de carbono y de por lo menos uno hasta $\{2(n-m)+1\}$ átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. 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 ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 y C_2Cl_5 . En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

25 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 ha definido anteriormente. El término "haloalcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

30 El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente, que forma un grupo carbonilo cuando está unido al 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 ($=\text{O}$).

35 El término "sulfido" se refiere a un átomo de azufre como sustituyente divalente, que forma un grupo tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$) cuando se une al carbono.

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

45 El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados). El término "arilo C_{n-m} " 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 e indenilo. 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.

50 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N que forma el anillo en una fracción 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 del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos de anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de 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 fusionado de ocho miembros, nueve miembros o diez miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo 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, y purinilo.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos del anillo de cinco miembros ejemplares 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.

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

El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), que incluye 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 fusionados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos que forman el anillo (C₃₋₇). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros del anillo, de 3 a 5 miembros del anillo o de 3 a 4 miembros del 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 cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico. Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano y ciclohexano. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a través de cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y biciclo[2.1.1]hexanilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros del anillo, 4-7 miembros del anillo o 4-6 miembros del 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 tiene dos anillos fusionados o que forman puente). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido u otro enlace oxidado (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, N-óxido, etc.) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono que forma el anillo o un heteroátomo que forma el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces dobles. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones 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, morfina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a través de cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. 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, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tropanilo y tiomorfolino.

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

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. También pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente muchos isómeros geométricos de olefinas y enlaces dobles C=N y en la presente invención se contemplan todos estos isómeros estables. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas

isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recrystalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos 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 diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina y 1,2-diaminociclohexan.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna compactada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de solvente de elución adecuada.

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.

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.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o 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.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "compuesto" incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. También se pretende que el término también se refiera 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.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en la presente y las sales de los mismos pueden presentarse de varias maneras y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluyendo hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma en estado sólido, como un polimorfo o solvato, por lo que, a menos que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos abarca cualquier forma en estado sólido del compuesto.

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 por lo menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que 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 por lo menos aproximadamente un 50%, por lo menos aproximadamente un 60%, por lo menos aproximadamente un 70%, por lo menos aproximadamente un 80%, por lo menos aproximadamente un 90%, por lo menos aproximadamente un 95%, por lo menos aproximadamente un 97% o por lo menos aproximadamente un 99% en peso de los compuestos de la invención, o una sal de los mismos.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente 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 una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entiende en la técnica y se refiere de manera general a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de 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 como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos. 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 pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente 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). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., 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 la presente incluyen las formas de N-óxido.

II. Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías sintéticas posibles, como las de los Esquemas siguientes.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar entre la temperatura de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

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, 6ª Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; y Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed., (Wiley, 2006).

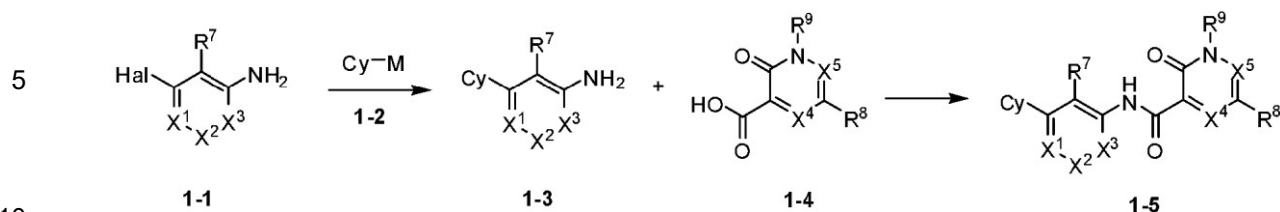
Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse mediante medios espectroscópicos, como la espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Los Esquemas siguientes 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 usando el conocimiento general de la química orgánica para preparar varios compuestos de la invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, usando un proceso como se ilustra en los **Esquemas 1-3**.

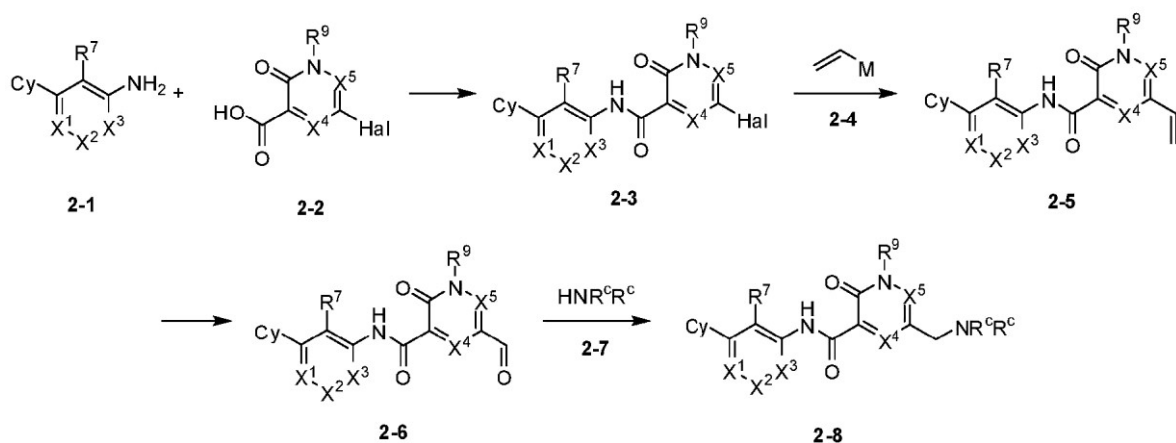
Los compuestos de fórmula **1-5** pueden sintetizarse usando un proceso que se muestra en el **Esquema 1**. En el **Esquema 1**, una amina aromática sustituida con halo (Hal) adecuada **1-1** puede reaccionar con un reactivo de acoplamiento adecuado **1-2** (donde M es, por ejemplo, $-\text{B}(\text{OH})_2$) para producir el compuesto **1-3** bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por metales estándar [como la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base de carbonato)]. Luego la amina aromática **1-3** puede reaccionar con un ácido de fórmula **1-4** en condiciones adecuadas formando un enlace amida para proporcionar el producto de fórmula **1-5** usando reactivos de acoplamiento como, pero no limitados a, HATU y DIPEA.

Esquema 1



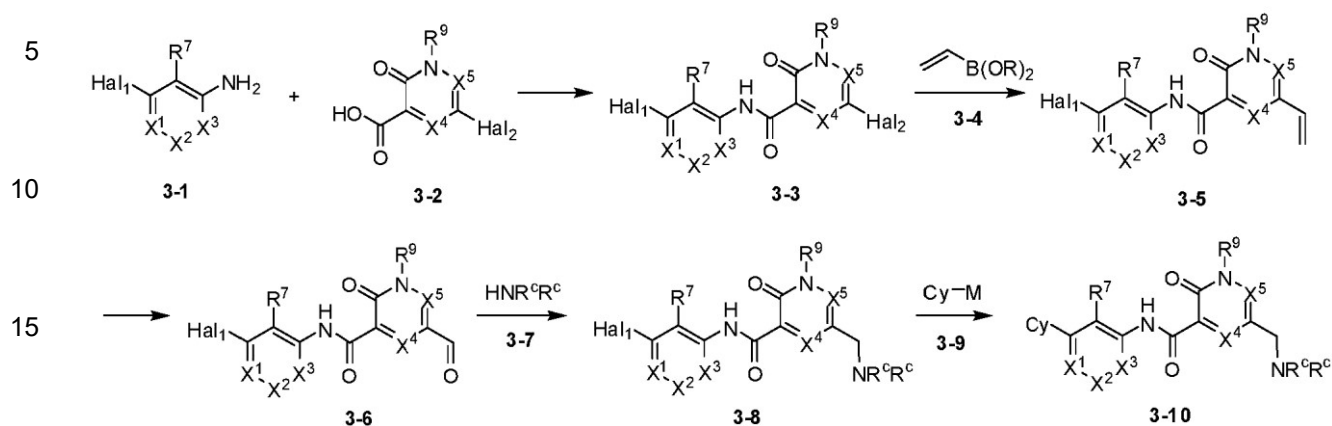
Los compuestos de fórmula **2-8** pueden sintetizarse usando un proceso que se muestra en el **Esquema 2**. La amina aromática **2-1** puede reaccionar con un ácido de fórmula **2-2** en condiciones adecuadas formando un enlace amida para proporcionar el producto **2-3**, usando reactivos de acoplamiento como, pero no limitados a, HATU y DIPEA. El compuesto de fórmula **2-5** puede sintetizarse acoplando el grupo halo (Hal) de **2-3** con un reactivo de vinilo **2-4** (por ejemplo, éster de pinacol de ácido vinilborónico) en condiciones de reacción de acoplamiento estándar (como la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio [por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)] y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato)). El grupo vinilo en el compuesto **2-5** puede escindirse por oxidación para proporcionar un aldehído de fórmula **2-6** en presencia de reactivos adecuados como, pero no limitados a, OsO₄ y NaIO₄. Luego, el compuesto de fórmula **2-8** puede obtenerse mediante una aminación reductora entre el aldehído de fórmula **2-6** y una amina adecuada **2-7** en un solvente apropiado como THF o DCM usando un agente reductor como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético o una base como DIPEA.

Esquema 2



El compuesto de fórmula **3-10** puede sintetizarse alternativamente usando un proceso que se muestra en el **Esquema 3**. Una amina aromática sustituida con halo (Hali) adecuada **3-1** puede reaccionar con un ácido de fórmula **3-2** en condiciones adecuadas formando un enlace amida para proporcionar el producto de fórmula **3-3**, usando reactivos de acoplamiento como, pero no limitados a, HATU y DIPEA. El compuesto de fórmula **3-5** puede sintetizarse acoplando el grupo halo más reactivo (Hal₂) de **3-3** con un reactivo de vinilo **3-4** (por ejemplo, éster de pinacol de ácido vinilborónico) en condiciones de reacción de acoplamiento estándar (como la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio [por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)] y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato)). El grupo vinilo en el compuesto **3-5** puede escindirse por oxidación para proporcionar un aldehído de fórmula **3-6** en presencia de reactivos adecuados como, pero no limitados a, OsO₄ y NaIO₄. Luego, el compuesto de fórmula **3-8** puede obtenerse mediante una aminación reductora entre el aldehído de fórmula **3-6** y una amina adecuada **3-7** en un solvente apropiado como THF o DCM usando un agente reductor como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético o una base como DIPEA. La sustitución halo (Hali) en el compuesto de fórmula **3-8** puede reaccionar con un reactivo de acoplamiento adecuado **3-9** (donde M es, por ejemplo, -B(OH)₂) para producir el compuesto de fórmula **3-10** en condiciones estándar de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (como la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio [por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)] y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato)).

Esquema 3



III. Usos de los compuestos

Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 y, por 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 incluyendo su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80). Ventajosamente, los compuestos de la presente divulgación, demuestran mejores eficacia y seguridad favorable y perfiles de toxicidad en estudios animales. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, o las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, son útiles para la administración terapéutica para potenciar, estimular y/o incrementar la inmunidad en el cáncer o la infección crónica, incluyendo 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 o bloquear la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente o de un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo. Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse solos, en combinación con otros agentes o terapias o como un adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, incluyendo el cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de los compuestos de la divulgación, incluyendo cualquier realización de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación inhiben la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1, dando como resultado un bloqueo de la vía PD-1. El bloqueo de PD-1 puede potenciar la respuesta inmunitaria a células cancerosas y enfermedades infecciosas en mamíferos, incluyendo 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 una sal o estereoisómero del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Puede usarse un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, o una sal o estereoisómero del mismo, para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, puede usarse un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, o un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal o estereoisómero del mismo, para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, puede usarse un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, o un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal o estereoisómero del mismo, junto con otros agentes o tratamientos contra el cáncer estándar, como se describe a continuación. En una realización, la presente divulgación proporciona 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 de cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, o de un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o de una sal o estereoisómero del mismo. 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 con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, o de un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal o un estereoisómero del mismo.

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, 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.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrar al paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal del mismo.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse 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 de testículo, 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 la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la niñez, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia de la sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente incluyendo aquellos inducidos por asbesto, 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.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse con los 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 resistente a hormonas), cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas). Además, la divulgación incluye enfermedades malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse 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, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, 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 (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas realizaciones, las enfermedades e indicaciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, cánceres y cánceres de piel.

Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL) y mieloma múltiple (MM).

Los sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, harnatoma y teratoma.

Los cánceres de pulmón ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado

(adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

5 Los cánceres del tracto genitourinario ejemplares incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).

10 Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

15 Los cánceres óseos ejemplares incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes

20 Los cánceres del sistema nervioso ejemplares incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

25 Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).

30 Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas realizaciones, las enfermedades e indicaciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

35 También puede usarse el bloqueo de la vía de PD-1 con compuestos de la presente divulgación para tratar infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones como infecciones víricas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos de virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, gripe, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de la viruela, 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 provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, 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, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

55 La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsial, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

65 La presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infecciones

fúngicas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la divulgación incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones parasitarias. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse por los métodos 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*.

Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferible humanos.

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 humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico.

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades a las que se hace referencia en la presente; 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

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestren diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de enzimas/proteínas/receptores o una o más terapias para el tratamiento de enfermedades, como cáncer o infecciones. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como los cánceres de la sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones víricas, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones parasitarias. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-PR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β 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 pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Los ejemplos no limitativos de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer e infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919, un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 e INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de Pim (INCB53914), un

inhibidor de CSFIR, tirosina quinasas del receptor TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucinas, inhibidores de miembros de la familia de bromo y extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET como INCB54329 e INCB57643), y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. 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 gama, 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 inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control inhibidora seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse 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.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PDI, un anticuerpo anti-PD-LI o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por 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. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti PD-1 es SHR-1210.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. 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-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

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

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

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión de OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades 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).

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con otros compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida a tumores, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptivas, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluyendo la talidomida o el inhibidor de JAK1/2. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos contra el cáncer, como un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina,

dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanil, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nifedumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anticancerígenos incluyen anticuerpos terapéuticos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), 4-1BB, anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de cáncer o infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, pero no se limitan a, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimuladoras. Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, como péptidos de gp100, antígenos Mage, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden usarse 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 contra tumores incluyen proteínas de virus implicados en cánceres humanos 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 específicos de tumores como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma para células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

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.

Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o sales de los mismos pueden usarse en combinación con vacunas para estimular la respuesta inmunitaria contra patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que puede ser particularmente útil este enfoque terapéutico incluyen patógenos para los que actualmente no hay una vacuna eficaz o patógenos para los que las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a, VIH, Hepatitis (A, B y C), Gripe, Herpes, Giardiasis, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus del papiloma humano, gripe, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de la viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, 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, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

Las bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

Los hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante 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, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

Los parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, 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.

Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

IV. Formulación, Formas de dosificación y administración

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en la presente, un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier realización de los mismos y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse 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 administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o por 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, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, y espesantes.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, 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 ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, 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 envasados estériles.

Al preparar una formulación, puede molerse el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, como molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la presente

divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, la WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma 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 como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; 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 empleando procedimientos conocidos en la técnica.

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

En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, 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 polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en húmedo para producir la composición. En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en seco para producir la composición.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los componentes usados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (por ejemplo, por lo menos de calidad alimentaria nacional, generalmente por lo menos de calidad analítica y más típicamente por lo menos de calidad farmacéutica). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente bajo los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación como se define en las regulaciones aplicables de la U.S. Food and Drug Administration. 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 U.S. Food and Drug Administration.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo 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.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio 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 dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los

compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente del 0,01 a aproximadamente el 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 al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o in vitro.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, del ingrediente activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes 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 ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una máscara facial, máscara tipo tienda o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol y vaselina blanca. 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 glicerina-PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol e hidroxietilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente el 0,1, por lo menos aproximadamente el 0,25, por lo menos aproximadamente el 0,5, por lo menos aproximadamente el 1, por lo menos aproximadamente el 2 o por lo menos aproximadamente el 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están asociados opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando, así como del criterio del practicante clínico, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente.

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

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 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 al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o en modelos animales.

V. Compuestos marcados y métodos de ensayo

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles además en investigaciones de procesos biológicos en 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 imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína de PD-1 o PD-L1 en muestras de tejido, incluyendo 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 tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos de la divulgación marcados isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen 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). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse o sustituirse con átomos de deuterio. 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 marcado de proteínas de PD-L1 *in vitro*, serán generalmente más útiles compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Para aplicaciones de radio-imagenología serán generalmente más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de deuterio. En la técnica se conocen los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número 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 por lo menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse o sustituirse 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. En la técnica se conocen los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos.

Específicamente, un compuesto marcado de la invención puede usarse 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 para determinar su capacidad para unirse a una proteína de PD-L1 monitorizando su variación de la concentración cuando entra en contacto con la proteína de PD-L1, haciendo un

seguimiento del marcado. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto de prueba (marcado) para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína de 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 de 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 para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y se determina por tanto la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

VI. Kits

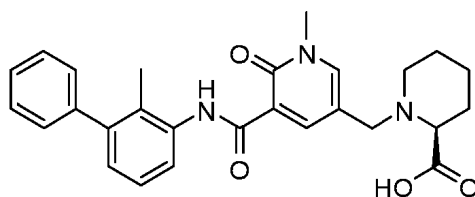
La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de PD-L1, incluyendo su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80), como el cáncer o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o cualquier realización del mismo. Tales kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc. como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos inhiben la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 de acuerdo con por lo menos un ensayo descrito en la presente.

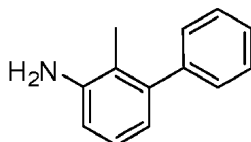
EJEMPLOS

A continuación se proporcionan los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. La purificación por LCMS preparativa de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito con detalle en la bibliografía. Ver, 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.

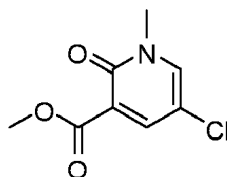
Ejemplo 1: Ácido (2S)-1-[(1-metil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]piperidina-2-carboxílico



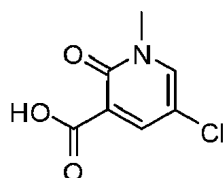
Paso 1: 2-metilbifenil-3-amina



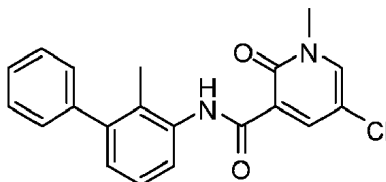
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Aldrich, N° de cat. 216666: 300 mg, 0,3 mmol) a una mezcla de 3-bromo-2-metilanilina (Aldrich, N° de cat. 530018: 1000 mg, 5 mmol), ácido fenilborónico (Aldrich, N° de cat. P20009: 600 mg, 5 mmol), 1,4-dioxano (20 ml, 200 mmol) y agua (3 ml, 200 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a 100° C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₃H₁₄N (M+H)⁺: m/z = 184.1; encontrado 184.1.

Paso 2: 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

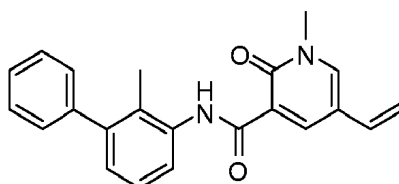
Se añadió yoduro de metilo (215 μ l, 3,46 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ark Pharm, N° de cat. AK-27732: 200 mg, 1,15 mmol), carbonato de potasio (480 mg, 3,4 mmol) y acetona (3 ml, 40 mmol) (se añadieron 2 ml de MeOH 1 h más tarde para ayudar a solubilizar el material) que se dejó en agitación a 45° C durante la noche para que alcanzase la conversión completa. La mezcla se concentró y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 202.0; encontrado 202.0.

Paso 3: ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1, 2-dihidropiridin-3-carboxílico

A una mezcla de 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,98 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml, 40 mmol) y metanol (3 ml, 70 mmol) se le añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,46 ml, 1,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40° C durante 1,5 h para que alcanzase la conversión total. Se añadió cloruro de hidrógeno 12,0 M en agua (122 μ l, 1,46 mmol) para acidificar la solución. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_7H_7ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 188.0; encontrado 188.0.

Paso 4: 5-cloro-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

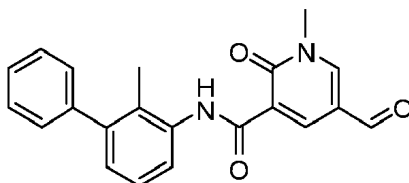
Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,7 mmol) a una mezcla de 2-metilbifenil-3-amina (165 mg, 0,900 mmol), ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 0,9 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (582 mg, 1,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml, 40 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche para que alcanzase la conversión total. La mezcla de la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con acetato de etilo en hexanos (0-35%) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{20}H_{18}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 353.1; encontrado 353.1.

Paso 5: 1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se desgasificó una mezcla de 5-cloro-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (200 mg, 0,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, N° de cat.633348: 96,2 μ l, 0,567 mmol), carbonato de cesio (400 mg, 1,0 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropalladio II) (Aldrich, N° de cat.

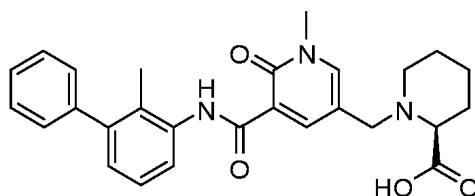
701998: 40 mg, 0,06 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) y se selló. La mezcla se dejó en agitación a 90° C durante 3 h para que alcanzase la conversión total. La mezcla se concentró y se purificó con del 0 al 50% de EtOAc en hexanos. LC-MS calculada para $C_{22}H_{21}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 345.2; encontrado 345.1.

5 **Paso 6:** 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



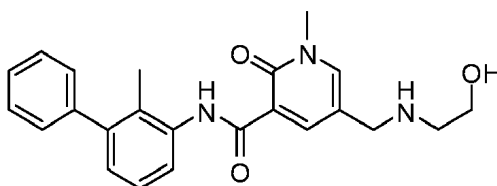
Se disolvió 1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml, 70 mmol) y agua (1 ml, 60 mmol). A esta mezcla se le añadió una mezcla de tetraóxido de osmio (4% p/p en agua, 330 µl, 0,052 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió peryodato de sodio (298 mg, 1,39 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{21}H_{19}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 347.1; encontrado: 347.1.

Paso 7: ácido (2S)-1-[(1-metil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]piperidina-2-carboxílico

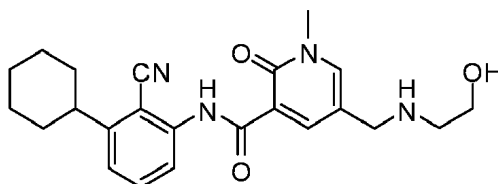


Se añadieron ácido (2S)-piperidina-2-carboxílico (Alfa Aesar, N° de cat. L15373: 20 mg, 0,1 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol) y una gota de ácido acético a una solución de cloruro de metileno (1 ml) de 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (30 mg, 0,1 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{27}H_{30}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 460.2; encontrado 460.2.

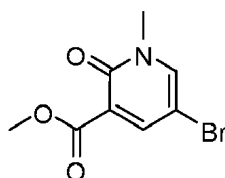
Ejemplo 2: 5-[(2-hidroxietyl)amino]metil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se añadieron cloruro de metileno (1 ml, 20 mmol), etanolamina (Aldrich, N° de cat. 411000: 10 µl, 0,2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol) a un vial que contenía 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1. Paso 6: 30 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche para que alcanzase la conversión total. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{26}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 392.2; encontrado 392.0.

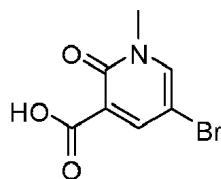
Ejemplo 3: N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-5-[[2-hidroxiethyl]amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Paso 1: 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



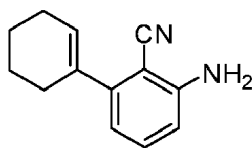
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 2 con ácido 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ark Pharm, N° de cat. AK-27746) reemplazando al ácido 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. LC-MS calculada para $C_8H_9BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 246.0; encontrado 246.0.

Paso 2: ácido 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



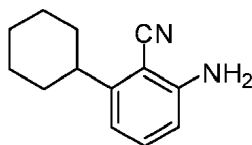
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 3 con 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo reemplazando al 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo. LC-MS calculada para $C_7H_7BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 232.0; encontrado 232.0.

Paso 3: 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitrilo

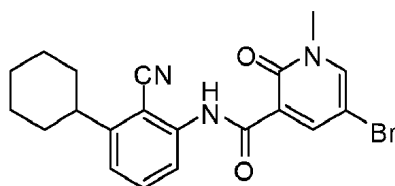


Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 1 con 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, N° de cat. 650277) reemplazando al ácido fenilborónico, y con 2-amino-6-bromobenzonitrilo (Astatech, N° de cat. CL8148) reemplazando a la 3-bromo-2-metilanilina. LC-MS calculada para $C_{13}H_{15}N_2$ (M+H)⁺: m/z = 199.1; encontrado 199.1.

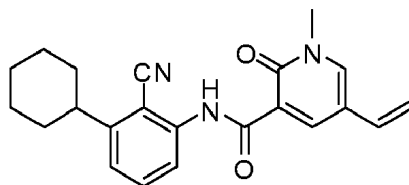
Paso 4: 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo



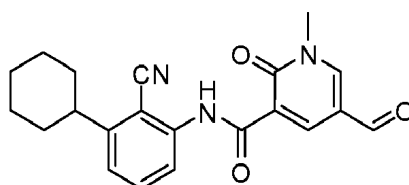
Se agitó una mezcla de 2-amino-6-ciclohex-1-en-1-ilbenzonitrilo (100 mg, 0,5 mmol) y Pd/C al 10% (53 mg, 0,050 mmol) en metanol (5 ml, 100 mmol) bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 3 h para alcanzar la conversión completa. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y se concentró a presión reducida y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{13}H_{17}N_2$ (M+H)⁺: m/z = 201.1; encontrado 201.1.

Paso 5: 5-bromo-N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

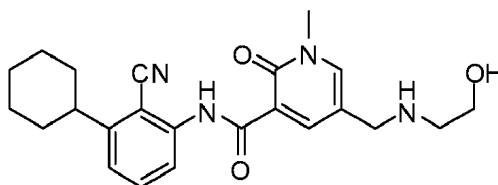
Se añadió cloruro de oxalilo 2,0 M en DCM (0,33 ml, 0,66 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 μ l, 0,03 mmol) a ácido 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (80 mg, 0,3 mmol) bajo N₂. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, luego la mezcla se concentró y el residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. Se añadió una solución de cloruro de metileno (2 ml, 20 mmol) del residuo a 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo (73,3 mg, 0,366 mmol) y trietilamina (100 μ l, 1 mmol) a 0° C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₀H₂₁BrN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 416.0; encontrado 416.0.

Paso 6: N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

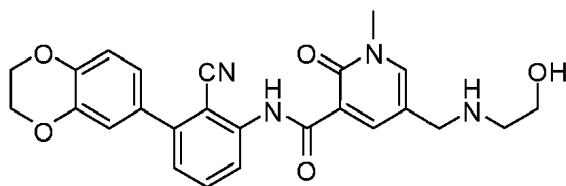
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 5 con 5-bromo-N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 5-cloro-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para C₂₂H₂₄N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 362.2; encontrado 362.1.

Paso 7: N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

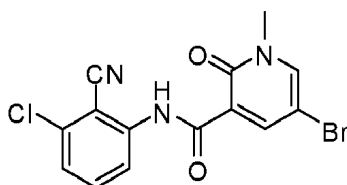
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 6 con N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para C₂₁H₂₂N₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 364.2; encontrado 364.1.

Paso 8: N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-5-[(2-hidroxietil)amino]metil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 con N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida reemplazando a la 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₃H₂₉N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 409.2; encontrado 409.2.

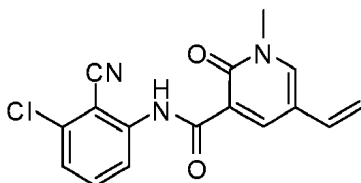
Ejemplo 4: N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5-[[2-(hidroxietil)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Paso 1: 5-bromo-N-(3-cloro-2-cianofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



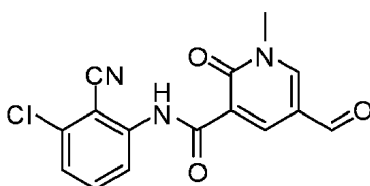
Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, Paso 5 con 2-amino-6-clorobenzonitrilo (Sigma-Aldrich, N° de cat. 642843) reemplazando al 2-amino-6-ciclohexilbenzonitrilo. LC-MS calculada para $C_{14}H_{10}BrClN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 368.0; encontrado 368.0.

Paso 2: N-(3-cloro-2-cianofenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



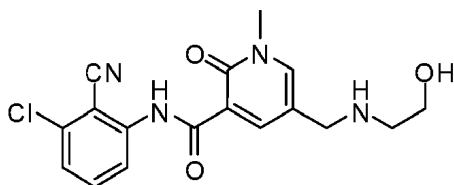
Se desgasificó con N_2 una mezcla de 5-bromo-N-(3-cloro-2-cianofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (1500 mg, 4,0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, N° de cat. 633348: 680 μ l, 4,0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (200 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml, 200 mmol) y agua (10 ml, 600 mmol) y se selló. Se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó con EtOAc del 0 al 40% en DCM. LC-MS calculada para $C_{16}H_{13}ClN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 314.1; encontrado 314.0.

Paso 3: N-(3-cloro-2-cianofenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



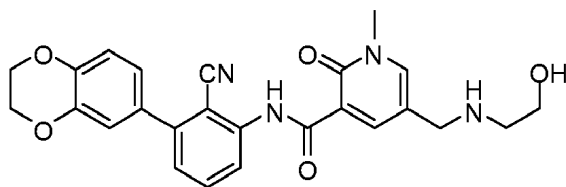
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 6 con N-(3-cloro-2-cianofenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para $C_{15}H_{11}ClN_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 316.0; encontrado 316.1.

Paso 4: N-(3-cloro-2-cianofenil)-5-[[2-(hidroxietil)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



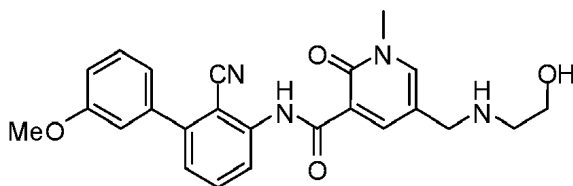
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 con N-(3-cloro-2-cianofenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida reemplazando a la 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para $C_{17}H_{18}ClN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 361.1; encontrado 361.1.

Paso 5: N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



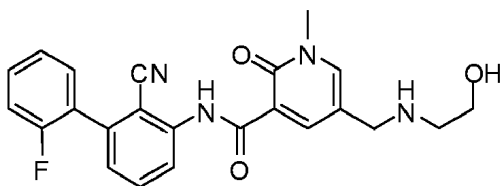
Se desgasificó con N_2 una mezcla de N-(3-cloro-2-cianofenil)-5-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (20 mg, 0,06 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (Aldrich, N° de cat. 435995; 20,0 mg, 0,111 mmol), [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (4,2 mg, 0,0055 mmol) y carbonato de cesio (36,1 mg, 0,111 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml, 5 mmol) y agua (0,1 ml, 8 mmol) y se selló. Se agitó a 90° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{25}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 461.2; encontrado 461.1.

Ejemplo 5: N-(2-ciano-3'-metoxibifenil-3-il)-5-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

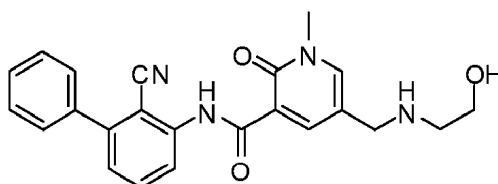


Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4, Paso 5 con ácido 3-metoxifenilborónico (Sigma-Aldrich, N° de cat. 441686) reemplazando al ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{25}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 433.2; encontrado 433.1.

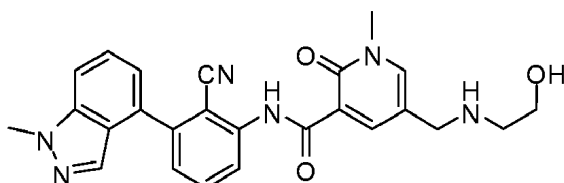
Ejemplo 6: N-(2-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-5-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



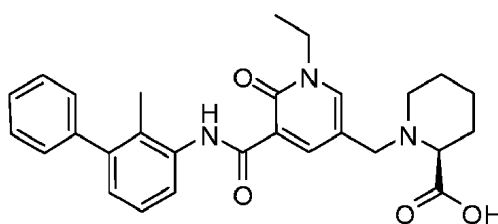
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4, Paso 5 con ácido (2-fluorofenil)borónico (Sigma-Aldrich, N° de cat. 445223) reemplazando al ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{22}FN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 421.2; encontrado 421.1.

Ejemplo 7: N-(2-cianobifenil-3-il)-5-[[[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

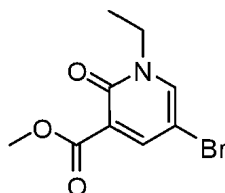
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4, Paso 5 con ácido fenilborónico (Aldrich, N° de cat. P20009) reemplazando al ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{23}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 403.2; encontrado 403.2.

Ejemplo 8: N-(2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-5-((2-hidroxietyl)amino)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4, Paso 5 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Sigma-Aldrich, N° de cat. 725323) reemplazando al ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{25}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 457.2; encontrado 457.2.

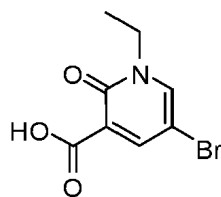
Ejemplo 9: ácido (2S)-1-[(1-etil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]piperidina-2-carboxílico

Paso 1: 5-bromo-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



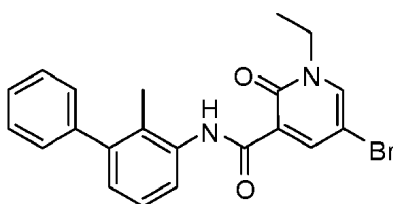
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 2 con ácido 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ark Pharm, N° de cat. AK-27746) reemplazando al ácido 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, y con yodoetano reemplazando al yodometano. LC-MS calculada para $C_9H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 260.0; encontrado 260.0.

Paso 2: ácido 5-bromo-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



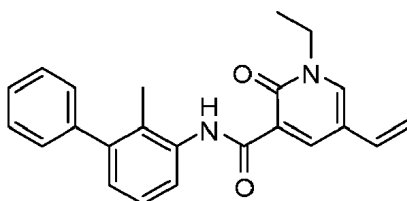
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 3 con 5-bromo-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo reemplazando al 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo. LC-MS calculada para $C_8H_9BrNO_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 246.0; encontrado 246.0.

Paso 3: 5-bromo-1-etil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



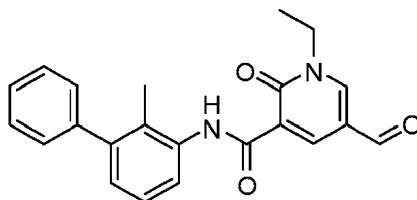
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 4 con ácido 5-bromo-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico reemplazando al ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. LC-MS calculada para $C_{21}H_{20}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 413.1; encontrado 413.0.

Paso 4: 1-etil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



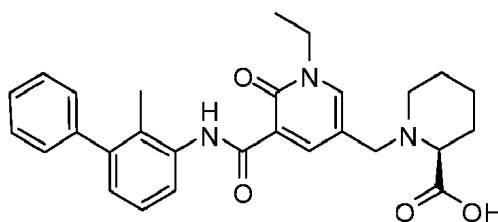
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 5 con 5-bromo-1-etil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 5-cloro-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para $C_{23}H_{23}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 359.2; encontrado 359.2.

Paso 5: 1-etil-5-formil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



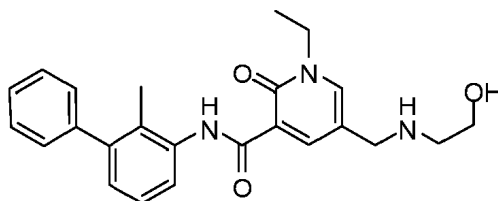
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 6 con 1-etil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para $C_{22}H_{21}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 361.1; encontrado 361.1.

Paso 6: ácido (2S)-1-[(1-etil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]piperidina-2-carboxílico



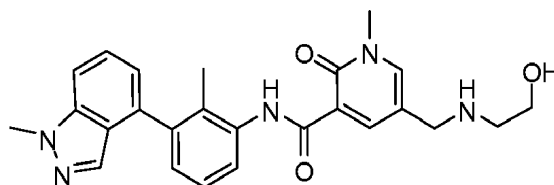
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 7 con 1-etil-5-formil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{28}H_{32}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 474.2; encontrado 474.2.

Ejemplo 10: 1-etil-5-[(2-hidroxietil)amino]metil]-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

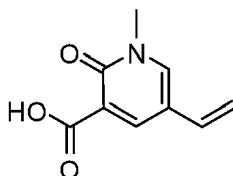


Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 con 1-etil-5-formil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 9, Paso 5) reemplazando a la 5-formil-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{28}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 406.2; encontrado 406.2.

Ejemplo 11: 5-[(2-hidroxietil)amino]metil]-1-metil-N-[2-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

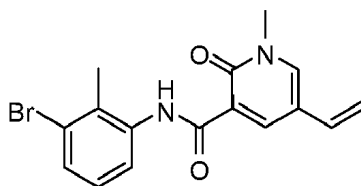


Paso 1: ácido 1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



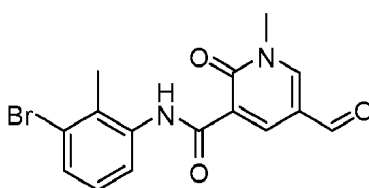
Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (90 mg, 0,1 mmol) a una mezcla de ácido 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ejemplo 3, Paso 2; 530 mg, 2,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, N° de cat. 633348: 389 µl, 2,29 mmol), carbonato de potasio (951 mg, 6,88 mmol), 1,4-dioxano (15 ml, 190 mmol) y agua (2 ml, 100 mmol). La mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 90° C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (del 0 al 15% de MeOH en DCM). LC-MS calculada para $C_9H_{10}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 180.1; encontrado 180.1.

Paso 2: *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



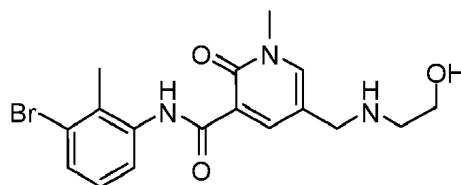
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 4 con ácido 1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico reemplazando al ácido 5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. LC-MS calculada para $C_{16}H_{16}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 347.0; encontrado 347.0.

Paso 3: *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



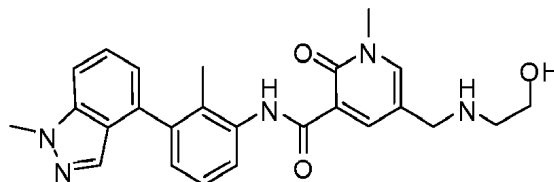
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1, Paso 6 con *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 1-metil-*N*-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. LC-MS calculada para $C_{15}H_{14}BrN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 349.0; encontrado 349.0.

Paso 4: *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(2-hidroxietil)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

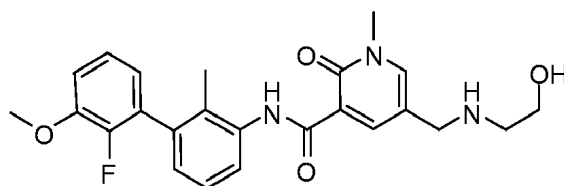


Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 con *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida reemplazando a la 5-formil-1-metil-*N*-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH del 0 al 17% en DCM) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{17}H_{21}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 394.1; encontrado 394.0.

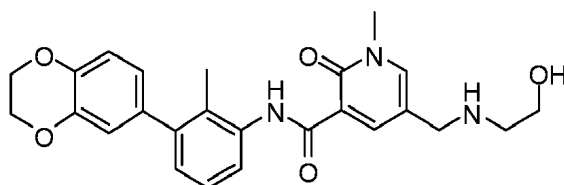
Paso 5: 5-[[[(2-hidroxietil)amino]metil]-1-metil-*N*-(2-metil-3-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se desgasificó con N_2 una mezcla de *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(2-hidroxietil)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (20 mg, 0,06 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (Aldrich, N° de cat. 725323: 28,6 mg, 0,111 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (4 mg, 0,006 mmol), carbonato de sodio (20 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml, 5 mmol) y agua (0,1 ml, 8 mmol) y se selló. La mezcla se agitó a 90° C durante 3 h para que alcanzase la conversión total. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 446.2; encontrado 446.2.

Ejemplo 12: N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-5-((2-hidroxiethylamino)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 11, Paso 5 con ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (Aldrich, N° de cat. 594253) reemplazando al 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}FN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 440.2; encontrado 440.2.

Ejemplo 13: N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-5-1[(2-hidroxiethyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 11, Paso 5 con ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (Aldrich, N° de cat. 435995) reemplazando al 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{25}H_{28}N_3O_5$ (M+H)⁺: m/z = 450.2; encontrado 450.2.

Ejemplo A. Ensayo de unión de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de PD-1/PD-L1

Los ensayos se realizaron en una placa de poliestireno de 384 pocillos negra estándar con un volumen final de 20 μ l. Primero se diluyeron en serie en DMSO los inhibidores y luego se añadieron a los pocillos de la placa antes de añadir otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1%. Los ensayos se llevaron a cabo a 25° C en 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 de 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 μ l al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con inhibidores durante 40 minutos. A la incubación le siguió la adición de 10 μ l de tampón de detección de HTRF suplementado con IgG anti-humana marcada con criptato de europio (PerkinElmer-AD0212) específica para el anticuerpo de Fc y anti-His conjugado con SureLight®-Aloficocianina (APC, PerkinElmer-AD0059H). Después de la centrifugación, la placa se incubó a 25° C durante 60 min antes de leerla en un lector de placas PHERAstar FS (relación 665nm/620nm). Las concentraciones finales en el ensayo fueron: PD1 3 nM, PD-L1 10 nM, IgG antihumana de europio 1 nM y aloficocianina anti-His- 20 nM. La determinación de la IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

Los compuestos de la presente divulgación, como se ejemplifica en los Ejemplos 1-13, mostraron valores de IC₅₀ en los siguientes intervalos: + = IC₅₀ ≤ 100 nM; ++ = 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM; +++ = 500 nM < IC₅₀ ≤ 10000 nM

Los datos obtenidos para los compuestos del Ejemplo usando el ensayo de unión de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de PD-1/PD-L1 descrito en el Ejemplo A se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ de HTRF de PD-1/PD-L1 (nM)
1	+
2	+
3	++
4	+
5	+
6	+
7	++
8	+
9	+++
10	++
11	+
12	+
13	+

5

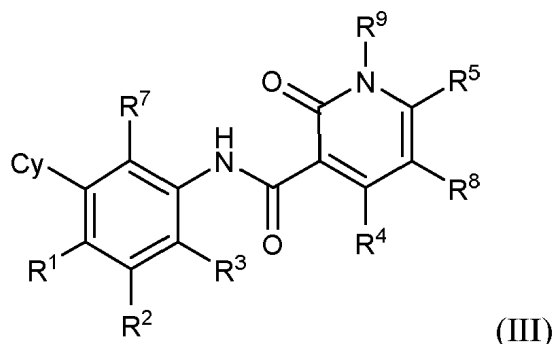
10

15

20 Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que tales modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;

cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHOR¹⁰, C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)OR¹⁰, NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹⁰, C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰S(O)R¹⁰, NR¹⁰S(O)₂R¹⁰, S(O)R¹⁰, S(O)NR¹⁰R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, y S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄; y en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, OR¹², SR¹², C(O)R¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)NR¹²R¹², C(=NR¹²)R¹², C(=NR¹²)NR¹²R¹², S(O)R¹², S(O)NR¹²R¹², S(O)₂R¹², o S(O)₂NR¹²R¹², en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de

4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R¹² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^o se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-10

haloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂N^gR^g, v S(O)₂N^gR^gR^g en donde el

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros de Rⁿ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q.

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados:

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀-,

cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

5 cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r y S(O)₂NR^rR^r, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

o dos sustituyentes R^a cualquiera 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^h independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

o dos grupos R^h 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 cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes R^c cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^e cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^g cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^o cualquiera 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^h independientemente seleccionados; y

o dos sustituyentes R^r cualquiera 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^h independientemente seleccionados;

55 cada Rⁱ, R^k, R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ de Rⁱ, R^k, R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q; y

60 cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, NHR¹³ y NR¹³R¹³, en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R¹³ es independientemente alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

a) Cy es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o

b) Cy es fenilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzodioxin-5-ilo, 2-metilindazol-6-ilo o 1-metilindazol-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados

3. El compuesto de la reivindicación **1** o la reivindicación **2**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halo, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-3**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R¹ es H, R² es H o halo, y R³ es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-4**, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde:

a) R⁴ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; o
b) R⁴ es H.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-5**, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde:

a) R⁵ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; o
b) R⁵ es H.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-6**, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde:

a) R⁶ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, iocicloalquilo C₃alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, 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^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)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, o S(O)2NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-C₁₋₄alquil-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o

b) R⁶ es H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, CN, NO₂, o OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y

S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; o

c) ⁶ es H, halo, alquilo C₁₋₆, o OR^a; o dos sustituyentes R^b adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-7**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R⁷ es alquilo C₁₋₆ o CN.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-8**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R⁸ es (2-hidroxietilamino)metilo, (2-carboxi-1-piperidinil)metilo, ((S)-2-carboxi-1-piperidinil)metilo o ((R)-2-carboxi-1-piperidinil)metilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-9**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R⁹ es alquilo C₁₋₆.

11. El compuesto de la reivindicación **1**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^b adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, CN, OH, COOH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)R¹⁰, -O(CO)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -O(CO)NHR¹⁰, -NHC(O)OR¹⁰, -NHC(O)NHR¹⁰, -C(O)NHR¹⁰, -NHC(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰ y -SO₂NHR¹ en donde el alquilo C₁₋₄, ciclopropilo y ciclopropilmetilo de R¹, R² o R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, COOH, NO₂, OR^a, C(O)OR^a, NH₂, -NHR^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -O(CO)R^a, -C(O)OR^a, -O(CO)NR^aR^a, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -C(O)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -SO₂R^a, -NHSO₂R^a y -SO₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- o (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NHR^c, N(R^c)₂, OR^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, COOH, NR^cC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^f;

o dos sustituyentes R^c 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 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^f se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OH, COOH, OR^g, C(O)OR^g, NH₂, -NHR^g, -N(R^g)₂, -C(O)NR^gR^g, -NR^gC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)₂R^g y S(O)₂NR^gR^g, en donde cada R^g es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y

cada R^h se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NHRⁱ, N(Rⁱ)₂, ORⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ y C(O)ORⁱ, en donde Rⁱ es H o alquilo C₁₋₆.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados; cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halo, CN, OH, COOH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de R¹, R² y R³ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, CN, NO₂ y OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ de R⁴, R⁵ y R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 independientemente sustituyentes R^b seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ de R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, y OC(O)NR^cR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, y NR^gC(O)R^g; y

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados;

cada R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄;

cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆ y OR^a;

o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

R⁷ es halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, OH, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, y C(O)OR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de OR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, y C(O)OR^g; y cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

- 5 Cy es fenilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁶ independientemente seleccionados; R¹, R² y R³ son H;
 cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆ y OR^a;
 o dos sustituyentes R⁶ adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman
 10 un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;
 R⁷ es alquilo C₁₋₆, o CN;
 15 R⁸ es -CH₂NHR^c o -CH₂NR^cR^c;
 R⁹ es alquilo C₁₋₆;
 cada R^a es alquilo C₁₋₆;
 cada R^b se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y C(O)OR^c;
 cada R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ de R^c está opcionalmente
 20 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados de OR^g; y
 cada R^g es H.

15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- 25 ácido (2S)-1-[(1-metil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]piperidina-2-carboxílico;
 5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-ciano-3-ciclohexilfenil)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 30 N-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-ciano-3'-metoxibifenil-3-il)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-ciano-2'-fluorobifenil-3-il)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-cianobifenil-3-il)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 35 N-(2-ciano-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;
 ácido (2S)-1-[(1-etil-5-[(2-metilbifenil-3-il)amino]carbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]piperidina-2-carboxílico;
 1-etil-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-N-(2-metilbifenil-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 40 5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-N-[2-metil-3-(1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;
 N-(2'-fluoro-3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida; y
 N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-5-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida,
 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o un compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; un compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación 16 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer o una infección.

18. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o trastorno es una infección y la infección es una infección vírica.

19. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

20. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde:

(a) el cáncer se selecciona de 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 testicular, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluyendo los inducidos por asbesto, melanoma, melanoma maligno metastásico, cáncer renal, carcinoma de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos, cáncer hepático, cáncer gástrico, glioblastoma, sarcoma, cánceres hematológicos, linfoma, leucemia, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia difusa de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (NHL) en recaída o refractario, linfoma folicular recurrente, linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL), mieloma múltiple (MM), condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, teratoma, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas indiferenciadas, cáncer de pulmón de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, mesotelioma, cánceres gastrointestinales, carcinoma de células escamosas, leiomioma, carcinoma, adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma, cánceres del intestino delgado, leiomioma, hemangioma, neurofibroma, cánceres del intestino grueso, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, cáncer colorrectal, cánceres del tracto genitourinario, tumor de Wilm [nefroblastoma], carcinoma de células de transición, seminoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células intersticiales, fibroadenoma, tumores adenomatoides, cánceres de hígado, hepatoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, adenoma hepatocelular, histiocitoma fibroso maligno, linfoma maligno, sarcoma de células reticulares, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronoma, exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide, tumores de células gigantes, cánceres del sistema nervioso, cánceres de cráneo, osteoma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, cánceres de cerebro, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, cánceres de la médula espinal, neuroblastoma, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cánceres ginecológicos, cánceres de útero, cánceres de cuello uterino, displasia cervical pretumoral, carcinoma de ovario, cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, carcinoma intraepitelial, cánceres de vagina, sarcoma botrioide, rabdomiosarcoma embrionario, carcinoma de células basales, nevos displásicos de lunares, angioma, dermatofibroma, queloides, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de las vías biliares o carcinoma urotelial; o

(b) el cáncer es un cáncer metastásico que expresa PD-L1; o

(c) el cáncer es cáncer de pulmón; o

(d) el cáncer es un cáncer de pulmón de células pequeñas; o

(e) el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas; o

(f) el cáncer es cáncer de riñón; o

(g) el cáncer es cáncer hepático; o

(h) el cáncer es carcinoma hepatocelular; o

(i) el cáncer es melanoma; o

(j) el cáncer es cáncer de vejiga; o

(k) el cáncer es cáncer de uretra; o

(l) el cáncer es cáncer renal; o

(m) el cáncer es un carcinoma de células renales de células claras.

21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; un compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación 16 para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente.