

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 617**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2019** **PCT/US2019/015023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2019** **WO19147862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2019** **E 19719655 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 3743418**

54 Título: **Moduladores de receptores de quimioquinas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

26.01.2018 US 201862622771 P

27.11.2018 US 201862772027 P

21.12.2018 US 201862784161 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.11.2024

73 Titular/es:

RAPT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

561 Eccles Avenue

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

JACKSON, JEFFREY J.;

KETCHAM, JOHN MICHAEL;

OKANO, AKINORI;

REILLY, MAUREEN KAY;

ROBLES-RESENDIZ, OMAR;

SCHWARZ, JACOB BRADLEY;

TIVITMAHAISOON, PARCHAREE;

WUSTROW, DAVID JUERGEN;

YOUNAI, ASHKAAN y

ZIBINSKY, MIKHAIL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 989 617 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

Moduladores de receptores de quimioquinas y usos de los mismos

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

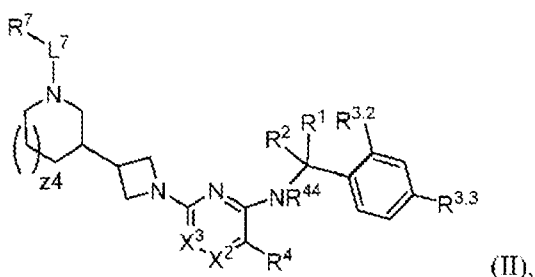
- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud provisional U.S. No. 62/622,771 presentada el 26 de enero de 2018, Solicitud provisional U.S. No. 62,772,027 presentada el 27 de noviembre de 2018, y Solicitud provisional U.S. No. 62/784,161 presentada el 21 de diciembre de 2018.

Antecedentes

- 10 El funcionamiento exitoso del sistema de defensa del huésped es el resultado de varios procesos que trabajan juntos para eliminar patógenos extraños. Se requieren respuestas inmunes innatas y adquiridas coordinadas, y se han identificado muchos factores secretados y asociados a las células como mediadores importantes que coordinan y regulan estos dos brazos de la defensa del huésped. Las quimioquinas son una familia de citoquinas que actúan como quimioatrayentes para guiar la migración de los leucocitos. Son secretadas por una amplia variedad de células y pueden dividirse funcionalmente en dos grupos, quimioquinas hemostáticas y quimioquinas inflamatorias. Las quimioquinas hemostáticas se producen de forma constitutiva en ciertos tejidos y controlan las células del sistema inmunitario durante procesos de vigilancia inmunitaria, tal como dirigir los linfocitos a los nodos linfáticos para permitirles detectar la invasión de patógenos. Las quimioquinas inflamatorias se liberan de las células en respuesta a un evento patológico (por ejemplo, estímulos proinflamatorios tal como IL-1 o virus). Funcionan principalmente como quimioatrayentes como parte de la respuesta inflamatoria y sirven para guiar a las células del sistema inmune innato y adaptativo al sitio de la inflamación. El receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4), desempeña un papel en la progresión de una serie de trastornos relacionados con la inflamación y otros trastornos. La identificación de compuestos que modulen la función CCR4 es un desafío constante. En el presente documento se describen, entre otras cosas, soluciones a estos y otros problemas de la técnica.

Breve resumen

- 25 La presente invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier asunto objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).
- 30 En un aspecto proporcionado en el presente documento, se trata de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X² es CR⁹ o N;

- 35 X³ es CR¹⁰ o N;

n₁, n₂, n₄, n₇, n₉, n₁₀, y n₄₄ son independientemente un número entero de 0 a 4;

m₁, m₂, m₄, m₇, m₉, m₁₀, v₁, v₂, v₄, v₇, v₉, v₁₀, y v₄₄ son independientemente 1 o 2;

z₄ es un número entero de 0 a 2;

- 40 L⁷ es un enlace -O-, -S-, -NR^{7.2B}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R¹ es hidrógeno, halógeno, -CX^{1.13}, -CHX^{1.12}, -CH₂X^{1.1}, -CN, -N₃, -SO_{n1}R^{1A}, -SO_{v1}NR^{1BR1C}, -NHN^{1BR1C}, -ONR^{1BR1C}, -NHC(O)NHN^{1BR1C}, -NHC(O)NR^{1BR1C}, -N(O)_{m1}, -NR^{1BR1C}, -C(O)R^{1D}, -C(O)OR^{1D}, -C(O)NR^{1BR1C},

$-\text{OR}^{1A}$, $-\text{NR}^{1B}\text{SO}_2\text{R}^{1A}$, $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$, $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$, $-\text{NR}^{1B}\text{OR}^{1D}$, $-\text{OCX}^{1.1}_3$, $-\text{OCHX}^{1.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{1.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 5 R^2 es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{2.1}_3$, $-\text{CHX}^{2.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{2.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n2}\text{R}^{2A}$, $-\text{SO}_{v2}\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{NHN}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{ONR}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m2}$, $-\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$, $-\text{OR}^{2A}$, $-\text{NR}^{2B}\text{SO}_2\text{R}^{2A}$, $-\text{NR}^{2B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2D}$, $-\text{NR}^{2B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2D}$, $-\text{NR}^{2B}\text{OR}^{2D}$, $-\text{OCX}^{2.1}_3$, $-\text{OCHX}^{2.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{2.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 10 R^4 es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{4.1}_3$, $-\text{CHX}^{4.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{4.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n4}\text{R}^{4A}$, $-\text{SO}_{v4}\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{NHN}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{ONR}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m4}$, $-\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$, $-\text{OR}^{4A}$, $-\text{NR}^{4B}\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{4D}$, $-\text{NR}^{4B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$, $-\text{NR}^{4B}\text{OR}^{4D}$, $-\text{OCX}^{4.1}_3$, $-\text{OCHX}^{4.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 20 R^7 es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{7.1}_3$, $-\text{CHX}^{7.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n7}\text{R}^{7A}$, $-\text{SO}_{v7}\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{NHN}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{ONR}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m7}$, $-\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7B}\text{R}^{7C}$, $-\text{OR}^{7A}$, $-\text{NR}^{7B}\text{SO}_2\text{R}^{7A}$, $-\text{NR}^{7B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$, $-\text{NR}^{7B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$, $-\text{NR}^{7B}\text{OR}^{7D}$, $-\text{OCX}^{7.1}_3$, $-\text{OCHX}^{7.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{7.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 25 R^9 es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{9.1}_3$, $-\text{CHX}^{9.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{9A}$, $-\text{SO}_{v9}\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{NHN}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{ONR}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m9}$, $-\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$, $-\text{OR}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$, $-\text{OCX}^{9.1}_3$, $-\text{OCHX}^{9.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{9.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X^2 es CR^9 y X^3 es CR^{10} , entonces R^9 y R^{10} pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 35 R^{10} es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{10.1}_3$, $-\text{CHX}^{10.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{10.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n10}\text{R}^{10A}$, $-\text{SO}_{v10}\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{NHN}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{ONR}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m10}$, $-\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10B}\text{R}^{10C}$, $-\text{OR}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{SO}_2\text{R}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{OR}^{10D}$, $-\text{OCX}^{10.1}_3$, $-\text{OCHX}^{10.1}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{10.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X^2 es CR^9 y X^3 es CR^{10} , entonces R^9 y R^{10} pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 40 R^{44} es hidrógeno, $-\text{CX}^{44.1}_3$, $-\text{CHX}^{44.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{44.1}$, $-\text{SO}_{n44}\text{R}^{44A}$, $-\text{SO}_{v44}\text{NR}^{44B}\text{R}^{44C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{44D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{44D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{44B}\text{R}^{44C}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 45 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , $\text{R}^{7,2B}$, R^{9A} , R^{9B} , R^{9C} , R^{9D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} , R^{10D} , R^{44A} , R^{44B} , R^{44C} , y R^{44D} son independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{44B} , y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

$\text{X}^{1.1}$, $\text{x}^{2.1}$, $\text{X}^{4.1}$, $\text{X}^{7.1}$, $\text{X}^{9.1}$, $\text{X}^{10.1}$ y $\text{X}^{44/1}$ son independientemente $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ o $-\text{F}$;

- 55 $\text{R}^{3.2}$ es hidrógeno, halógeno, $-\text{CX}^{3.2}_3$, $-\text{CHX}^{3.2}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{3.2}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_{n3.2}\text{R}^{3.2A}$, $-\text{SO}_{v3.2}\text{NR}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{NHN}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{ONR}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m3.2}$, $-\text{NR}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3.2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3.2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3.2B}\text{R}^{3.2C}$, $-\text{OR}^{3.2A}$, $-\text{NR}^{3.2B}\text{SO}_2\text{R}^{3.2A}$, $-\text{NR}^{3.2B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{3.2D}$, $-\text{NR}^{3.2B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3.2D}$, $-\text{NR}^{3.2B}\text{OR}^{3.2D}$, $-\text{OCX}^{3.2}_3$, $-\text{OCHX}^{3.2}_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^{3.2}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

$R^{3,3}$ es hidrógeno, halógeno, $-CX^{3,3}$, $-CHX^{3,3}$, $-CH_2X^{3,3}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3,3}R^{3,3A}$, $-SO_{v3,3}NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHNR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-ONR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHC(O)NHNR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHC(O)NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-N(O)_{m3,3}$, $-NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-C(O)R^{3,3D}$, $-C(O)OR^{3,3D}$, $-C(O)NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-OR^{3,3A}$, $-NR^{3,3B}SO_2R^{3,3A}$, $-NR^{3,3B}C(O)R^{3,3D}$, $-NR^{3,3B}C(O)OR^{3,3D}$, $-NR^{3,3B}OR^{3,3D}$, $-OCX^{3,3}$, $-OCHX^{3,3}$, $-OCH_2X^{3,3}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

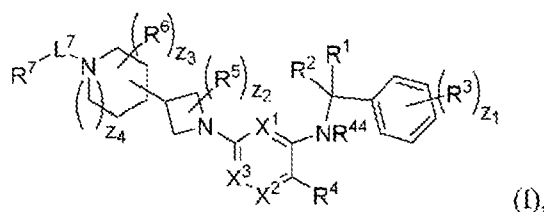
$R^{3,2A}$, $R^{3,2B}$, $R^{3,2C}$, $R^{3,2D}$, $R^{3,3A}$, $R^{3,3B}$, $R^{3,3C}$ y $R^{3,3D}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes $R^{3,2B}$, $R^{3,2C}$, $R^{3,3B}$ y $R^{3,3C}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

$n3.2$ y $n3.3$ son independientemente un número entero de 0 a 4;

$m3.2$, $m3.3$, $v3.2$ y $v3.3$ son independientemente 1 o 2; y

$X^{3,2}$ y $X^{3,3}$ son independientemente $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

También se divulgan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, compuestos que tienen la Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. X^1 es CR^8 o N . X^2 es CR^9 or N . X^3 es CR^{10} o N . Los símbolos $n1$, $n2$, $n3$, $n4$, $n5$, $n6$, $n7$, $n8$, $n9$, $n10$, y $n44$ son independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo $z3$ es un número entero de 0 a 11. Los símbolos $m1$, $m2$, $m3$, $m4$, $m5$, $m6$, $m7$, $m8$, $m9$, $m10$, $v1$, $v2$, $v3$, $v4$, $v5$, $v6$, $v7$, $v8$, $v9$, $v10$, y $v44$ son independientemente 1 o 2. El símbolo $z1$ es un número entero de 0 a 5. El símbolo $z2$ es un número entero de 0 a 4. El símbolo $z4$ es un número entero de 0 a 2. L^7 es un enlace $-O-$, $-S-$, $-NR^{7,2B}$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. R^1 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{1,1}$, $-CHX^{1,1}$, $-CH_2X^{1,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n1}R^{1A}$, $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$, $-NHNR^{1B}R^{1C}$, $-ONR^{1B}R^{1C}$, $-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$, $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1B}R^{1C}$, $-C(O)R^{1D}$, $-C(O)OR^{1D}$, $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$, $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$, $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$, $-NR^{1B}OR^{1D}$, $-OCX^{1,1}$, $-OCHX^{1,1}$, $-OCH_2X^{1,1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{2,1}$, $-CHX^{2,1}$, $-CH_2X^{2,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n2}R^{2A}$, $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$, $-NHNR^{2B}R^{2C}$, $-ONR^{2B}R^{2C}$, $-NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}$, $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2B}R^{2C}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)OR^{2D}$, $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$, $-OR^{2A}$, $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$, $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$, $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$, $-NR^{2B}OR^{2D}$, $-OCX^{2,1}$, $-OCHX^{2,1}$, $-OCH_2X^{2,1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente halógeno, $-CX^{3,1}$, $-CHX^{3,1}$, $-CH_2X^{3,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3}R^{3A}$, $-SO_{v3}NR^{3B}R^{3C}$, $-NHNR^{3B}R^{3C}$, $-ONR^{3B}R^{3C}$, $-NHC(O)NHNR^{3B}R^{3C}$, $-NHC(O)NR^{3B}R^{3C}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3B}R^{3C}$, $-C(O)R^{3D}$, $-C(O)OR^{3D}$, $-C(O)NR^{3B}R^{3C}$, $-OR^{3A}$, $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$, $-NR^{3B}C(O)R^{3D}$, $-NR^{3B}C(O)OR^{3D}$, $-NR^{3B}OR^{3D}$, $-OCX^{3,1}$, $-OCHX^{3,1}$, $-OCH_2X^{3,1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4,1}$, $-CHX^{4,1}$, $-CH_2X^{4,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n4}R^{4A}$, $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$, $-NHNR^{4B}R^{4C}$, $-ONR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-NR^{4B}OR^{4D}$, $-OCX^{4,1}$, $-OCHX^{4,1}$, $-OCH_2X^{4,1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^5 es independientemente halógeno, oxo, $-CX^{5,1}$, $-CHX^{5,1}$, $-CH_2X^{5,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n5}R^{5A}$, $-SO_{v5}NR^{5B}R^{5C}$, $-NHNR^{5B}R^{5C}$, $-ONR^{5B}R^{5C}$, $-NHC(O)NHNR^{5B}R^{5C}$, $-NHC(O)NR^{5B}R^{5C}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5B}R^{5C}$, $-C(O)R^{5D}$, $-C(O)OR^{5D}$, $-C(O)NR^{5B}R^{5C}$, $-OR^{5A}$, $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$, $-NR^{5B}C(O)R^{5D}$, $-NR^{5B}C(O)OR^{5D}$, $-NR^{5B}OR^{5D}$, $-OCX^{5,1}$, $-$

OCHX^{5.1}, -OCH₂X^{5.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁶ es independientemente halógeno, oxo, -CX^{6.1}, -CHX^{6.1}, -CH₂X^{6.1}, -CN, -N₃, -SO_{n6}R^{6A}, -SO_{v6}NR^{6BR6C}, -NHN^{6BR6C}, -ONR^{6BR6C}, -NHC(O)NHN^{6BR6C}, -NHC(O)NR^{6BR6C}, -N(O)_{m6}, -NR^{6BR6C}, -C(O)R^{6D}, -C(O)OR^{6D}, -C(O)NR^{6BR6C}, -OR^{6A}, -NR^{6BSO2R6A}, -NR^{6BC}(O)R^{6D}, -NR^{6BC}(O)OR^{6D}, -NR^{6BOR6D}, -OCX^{6.1}, -OCHX^{6.1}, -OCH₂X^{6.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁷ es hidrógeno, halógeno, -CX^{7.1}, -CHX^{7.1}, -CH₂X^{7.1}, -CN, -N₃, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7BR7C}, -NHN^{7BR7C}, -ONR^{7BR7C}, -NHC(O)NHN^{7BR7C}, -NHC(O)NR^{7BR7C}, -N(O)_{m7}, -NR^{7BR7C}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -OR^{7A}, -NR^{7BSO2R7A}, -NR^{7BC}(O)R^{7D}, -NR^{7BC}(O)OR^{7D}, -NR^{7BOR7D}, -OCX^{7.1}, -OCHX^{7.1}, -OCH₂X^{7.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CX^{8.1}, -CHX^{8.1}, -CH₂X^{8.1}, -CN, -N₃, -SO_{n8}R^{8A}, -SO_{v8}NR^{8BR8C}, -NHN^{8BR8C}, -ONR^{8BR8C}, -NHC(O)NHN^{8BR8C}, -NHC(O)NR^{8BR8C}, -N(O)_{m8}, -NR^{8BR8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8BR8C}, -OR^{8A}, -NR^{8BSO2R8A}, -NR^{8BC}(O)R^{8D}, -NR^{8BC}(O)OR^{8D}, -NR^{8BOR8D}, -OCX^{8.1}, -OCHX^{8.1}, -OCH₂X^{8.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹ es hidrógeno, halógeno, -CX^{9.1}, -CHX^{9.1}, -CH₂X^{9.1}, -CN, -N₃, -SO_{n9}R^{9A}, -SO_{v9}NR^{9BR9C}, -NHN^{9BR9C}, -ONR^{9BR9C}, -NHC(O)NHN^{9BR9C}, -NHC(O)NR^{9BR9C}, -N(O)_{m9}, -NR^{9BR9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9BR9C}, -OR^{9A}, -NR^{9BSO2R9A}, -NR^{9BC}(O)R^{9D}, -NR^{9BC}(O)OR^{9D}, -NR^{9BOR9D}, -OCX^{9.1}, -OCHX^{9.1}, -OCH₂X^{9.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando X² es CR⁹, entonces R⁴ y R⁹ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X² es CR⁹ y X³ es CR¹⁰, entonces R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, -CX^{10.1}, -CHX^{10.1}, -CH₂X^{10.1}, -CN, -N₃, -SO_{n10}R^{10A}, -SO_{v10}NR^{10BR10C}, -NHN^{10BR10C}, -ONR^{10BR10C}, -NHC(O)NHN^{10BR10C}, -NHC(O)NR^{10BR10C}, -N(O)_{m10}, -NR^{10BR10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10BR10C}, -OR^{10A}, -NR^{10BSO2R10A}, -NR^{10BC}(O)R^{10D}, -NR^{10BC}(O)OR^{10D}, -NR^{10BOR10D}, -OCX^{10.1}, -OCHX^{10.1}, -OCH₂X^{10.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X² es CR⁹ y X³ es CR¹⁰, entonces R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁴⁴ es hidrógeno, -CX^{44.1}, -CHX^{44.1}, -CH₂X^{44.1}, -SO_{n44}R^{44A}, -SO_{v44}NR^{44BR44C}, -C(O)R^{44D}, -C(O)OR^{44D}, -C(O)NR^{44BR44C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{7.2B}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{44A}, R^{44B}, R^{44C} y R^{44D} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{44B} y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, y X^{44.1} son independientemente -Cl, -Br, -I o -F. Al menos uno de X¹, X² y X³ es N.

En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto como se describe en este documento, que incluye realizaciones, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para inhibir el receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4), incluyendo el método poner en contacto el CCR4 con un compuesto como se describe en este documento, incluidas las realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, también se proporciona un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto; opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del Grupo A, Grupo B, Grupo C, Grupo D, Grupo E y Grupo F:

Grupo A: una enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio;

opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente antiinflamatorio al sujeto, por ejemplo, en donde el antiinflamatorio es talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditanol, calcipotriol, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un donante de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa

(CINOD), un glucocorticosteroide, metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina, analgésico, una diacereína, un derivado del ácido hialurónico o un suplemento nutricional; o

Grupo B: una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico;

opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente cardiovascular o un agente para trastornos metabólicos al sujeto, por ejemplo, en donde el agente cardiovascular es un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2, un agente reductor de lípidos, un modulador de la morfología de las células sanguíneas, un trombolítico o un anticoagulante; o

Grupo C: cáncer, por ejemplo, en donde el cáncer es cáncer de colon o cáncer de páncreas; opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso al sujeto, opcionalmente en donde:

(i) el agente quimioterapéutico o agente anticanceroso es un fármaco antiproliferativo/antineoplásico, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un agente antimetabólico, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente citostático, un regulador descendente del receptor de estrógeno, un antiandrógeno, un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH, un progestágeno, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente que inhibe la invasión de células cancerosas, un inhibidor de la función del factor de crecimiento, un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; un agente antiangiogénico, un agente que daña los vasos sanguíneos, un agente utilizado en terapia antisentido, un antisentido anti-ras, un agente utilizado en una terapia génica, un agente inmunoterapéutico o un anticuerpo; o

(ii) el agente quimioterapéutico o el agente anticanceroso es un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4 o un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB); o

(iii) el método comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente modulador inmunológico;

opcionalmente, en donde el objetivo o la terapia del agente inmunomodulador se selecciona de TIM-3, LAG-3, B7-H3, TIGIT, BTLA, CD28, CD40, CD80, GITR, ICOS, OX40 (CD134), NKG2A, TGF-beta, IL2, IL12, IL7, IL15, IL21, IL13, CSF1R, PI3K delta, PI3K gamma, DNMT (Inhibidor de la metiltransferasa del ADN), HDAC (histona desacetilasa), Brd4, HMT (histonas metil transferasas), LSD1, TNFa, IL1, IFNa, IFNb, IFNg, STING, TLR, IL10, CCR2, CCR5, CXCR4, LFA1, MICA/B, VISTA, Adenosina, CD39, CD73, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, CD137, AXL, MERTK, TYRO, BTK, ITK, LCK, TET2, Arginasa, GCN2, B7-H4, HIF1alfa, LIGHT (TNFSF14), FLT3, CD158, CD47, IDO, RORgamma, TSR-022, MGB453, BMS-986016, IMP321, MGA271, MGD-009, RG-6058, AMG 557, SEA-CD40, dacetuzumab, CP-870,893, Chi Lob 7/4, lucatumumab, galiximab, INCAGN1876, TRX518, MEDI-570, MEDI-6469, INCAGN1949, huMab OX40L, monalizumab, galunisertib, luspatercept, YH-14618, dalantercept, BG-00011, trabedersen, isth-0036, ace-083, NKTR-214, IL2 recombinante, aldesleucina, EGEN-001, NHS-IL12, IL-7 recombinante, NIZ-985, ALT-803, IL-21 recombinante, anti-CD20.IL21, tralokinumab, dupilumab, cabiralizumab, INCB50465, idealisib, TGR-1202, AMG319, IPI-549, azacitidina, decitabina, guadecitabina, vorinostat, panobinostat, belinostat, entinostat, mocetinostat, givinostat, chidamida, quisinostat, abexinostat, chr-3996, ar-42, INCN54329, INCB57643, birabresib, apabetalona, alvocidib, PLX-51107, FT-1101, RG-6146, AZD-8186, CPI-0610, JQ1, INCB59872, IMG-7289, RG-6016, CC-90011, GSK-2879552, ORY-2001, 4SC-202, ORY-3001, recombinant TNFa, MEDI-1873, FPA-154, LKZ-145, IL1 recombinante, interferon alfa-n1 recombinante, interferón alfa-2b recombinante, interferón alfa-n3 recombinante, IFN beta-1a recombinante, actimmune, dinucleótidos cíclicos, poli I:C, IMO-2055, TMX-101, imiquimod, CpG, MGN1703, glucopiranosil lípido A, CBLB502, BCG, HII, TONOL, AMPLIGEN, MOTOLIMOD, DUK-CPG-001, AS15, IL-10 recombinante, CCX140, CCX872, BMS-813160, CENICRIVIROC, CNTX-6970, PF-4136309, plozalizumab, INCB-9471, PF-04634817, maraviroc, PRO-140, BMS-813160, NIFEVIROC, OHR-118, ulocuplumab, plerixafor, x4p-001, usl-311, ly-2510924, APH-0812, BL-8040, BURIXAFOR, BALIXAFORTIDE, PTX-9908, GMI-1359, F-50067, IPH-4301, CA-170, ISTRADIFYLLINE, TOZADENANT, PBF-509, PBF-999, CPI-444, OREG-103, anticuerpos anti-CD39, oleclumab, PBF-1662, anticuerpos anti-CD73, pembrolizumab, nivolumab, INCSHR1210, CT-011, AMP224, atezolizumab, avelumab, tremelimumab, urelumab, utomilumab, BMS-663513, PF-05082566, BGB-324, BPI-9016M, S-49076, ibrutinib, Cb-1158, MDX-1140, AMP-110, PT2385, CDX-301, FLX925, quizartinib, gilteritinib, PKC412, midostaurin, crenolanib, lirlumab, IPH-2101, anti-CD47, TTI-621, NI-1701, SRF-231, Effi-DEM, RCT-1938, epacadostat, F287, BMS983205, GDC-0919, o indoximod, o cualquier combinación de los mismos; o

Grupo D: una enfermedad o trastorno relacionado con la alergia; o

Grupo E: inflamación; o

Grupo F: asma o dermatitis; opcionalmente asma alérgica o dermatitis de contacto.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en este documento, incluidas las realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 También se describe, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un kit que incluye un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un inhibidor de CCR4) o una composición farmacéutica del mismo. El kit puede tener la forma de una estructura física que alberga varios componentes, como se describe a continuación, y puede utilizarse, por ejemplo, para practicar los métodos descritos en este documento.

Breve descripción de los dibujos

10

FIG. 1 representa un gráfico de los recuentos de células eosinófilas en el líquido de lavado broncoalveolar.

FIG. 2 representa un gráfico del recuento de células linfocíticas en el líquido de lavado broncoalveolar.

FIG. 3 representa un gráfico de la concentración del mediador inflamatorio IL-5 en el líquido de lavado broncoalveolar.

- 15 FIG. 4 representa un gráfico de la concentración del mediador inflamatorio IL-13 en el líquido de lavado broncoalveolar.

FIG. 5 representa un gráfico de la concentración del mediador inflamatorio CCL-17 en el líquido de lavado broncoalveolar.

- 20 FIG. 6 es un gráfico de la concentración del mediador inflamatorio CCL-22 en el líquido de lavado broncoalveolar.

Descripción detallada

- En el presente documento se proporcionan, por ejemplo, compuestos y composiciones para la inhibición del receptor de quimioquina C-C tipo 4, y composiciones farmacéuticas que los incluyen. También se describen en este documento, por ejemplo, métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de los mismos, por ejemplo una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de los mismos, mediada por la modulación (por ejemplo, inhibición) de CCR4.

I. Definiciones

- Las abreviaturas utilizadas en este documento tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas. Las estructuras químicas y fórmulas aquí expuestas se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las artes químicas.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

- El término "alquilo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena de carbono (o carbono) lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de ellas, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales mono, di y multivalentes. El alquilo puede incluir un número designado de carbonos (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). El alquilo es una cadena no cíclica. Ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más enlaces dobles o triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno ($-\text{O}-$). Una fracción alquilo puede ser una fracción alquenilo. Una fracción alquilo puede ser una fracción alquinilo. Una fracción alquilo puede estar completamente saturada. Un alquenilo puede incluir más de un doble enlace y/o uno o más triples enlaces además de uno o más dobles enlaces. Un alquinilo puede incluir más de un triple enlace y/o uno o más dobles enlaces además de uno o más triples enlaces.

- El término "alquilenilo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en este documento aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos. Un "alquilo inferior" o "alquilenilo inferior" es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.

El término "alquenileno", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno.

El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P, Si y S), y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos (por ejemplo, N, S, Si o P) pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en donde el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. El heteroalquilo es una cadena no cíclica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, y $-\text{CN}$. Pueden ser consecutivos hasta dos o tres heteroátomos, talles como por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Una fracción heteroalquilo puede incluir un heteroátomo (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir dos heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir tres heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir cuatro heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir cinco heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una fracción heteroalquilo puede incluir hasta 8 heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P).

De manera similar, el término "heteroalquileno", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, para los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, la dirección en donde se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ y $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$. Como se describió anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en este documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se menciona "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}'$ no son redundantes ni mutuamente excluyentes. Más bien, se citan los grupos heteroalquilo específicos para agregar claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse aquí como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí solos o en combinación con otros términos, significan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. El cicloalquilo y el heterocicloalquilo no son aromáticos. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en donde el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno", solos o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos bicíclicos y policíclicos como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo(C₁-C₄)alquilo" incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "acilo" significa, a menos que se indique lo contrario, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí (es decir, un arilo de anillo fusionado) o unidos covalentemente. Un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí, donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen al menos un heteroátomo como N, O o S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, anillos múltiples fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno con anillo fusionado 5,6 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. De manera similar, un heteroarileno con anillo fusionado 6,6 se refiere a dos anillos fusionados

entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo fusionado 6,5 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo.

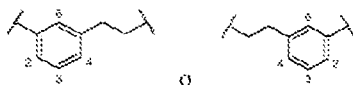
Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, purinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, benzoxazolo, bencimidazolilo, benzofurano, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describe a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un arilo y un heteroarilo, respectivamente. Un sustituyente del grupo heteroarilo puede estar unido en -O- a un heteroátomo de nitrógeno del anillo.

Los anillos espirocíclicos son dos o más anillos en los que los anillos adyacentes están unidos a través de un solo átomo. Los anillos individuales dentro de los anillos espirocíclicos pueden ser idénticos o diferentes. Los anillos individuales en los anillos espirocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden tener sustituyentes diferentes de otros anillos individuales dentro de un conjunto de anillos espirocíclicos. Los posibles sustituyentes para anillos individuales dentro de anillos espirocíclicos son los posibles sustituyentes para el mismo anillo cuando no es parte de anillos espirocíclicos (por ejemplo, sustituyentes para anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo). Los anillos espirocíclicos pueden ser cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilenos sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido y los anillos individuales dentro de un grupo de anillo espirocíclico pueden ser cualquiera de la lista inmediatamente anterior, incluyendo tener todos los anillos de un tipo (por ejemplo, todos los anillos son heterocicloalquilenos sustituido en donde cada anillo puede ser el mismo o un heterocicloalquilenos sustituido diferente). Cuando se hace referencia a un sistema de anillo espirocíclico, anillos espirocíclicos heterocíclicos significa anillos espirocíclicos en donde al menos un anillo es un anillo heterocíclico y en donde cada anillo puede ser un anillo diferente. Cuando se hace referencia a un sistema de anillo espirocíclico, anillos espirocíclicos sustituidos significa que al menos un anillo está sustituido y cada sustituyente puede ser opcionalmente diferente.

El símbolo " " denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

El término "oxo", como se utiliza en este documento, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono.

El término "alquilarileno" como una fracción arileno unida covalentemente a una fracción alquilenos (también denominado en este documento como un enlazador alquilenos). En algunas realizaciones, el grupo alquilarileno tiene la fórmula:



Una fracción alquilarileno puede estar sustituida (por ejemplo, con un grupo sustituyente) en la fracción alquilenos o en el enlazador arileno (por ejemplo, en los carbonos 2, 3, 4 o 6) con halógeno, oxo, -N₃, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -CHO, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂CH₃, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, C₁-C₅ alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 5 miembros sustituido o no sustituido). En realizaciones, el alquilarileno no está sustituido.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. A continuación se proporcionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos aquellos grupos a los que a menudo se hace referencia como alquilenos, alquilenos, heteroalquilenos, heteroalquilenos, alquilenos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenos y heterocicloalquilenos) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero sin limitarse a, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R''R''')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NR'NR'R'', -ONR'R'', -NR'C(O)NR'NR'R'', -CN, -NO₂, -NR'SO₂R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)-OR'', -NR'OR'', en un número que va desde cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical, cada uno se refiere preferiblemente de forma

independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), heteroarilo sustituido o no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto descrito en este documento incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como son cada grupo R', R'', R''', y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de los grupos hidrógeno, como haloalquilo. (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan, por ejemplo, entre: -OR', -NR'R'', -SR', - halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', - NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', - S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NR'NR''R'', -ONR'R'', -NR'C(O)NR''NR''R''', -CN, - NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alcoxi, y fluoro(C₁-C₄)alquilo, -NR'SO₂R', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)-OR'', -NR'OR'', en un número que va desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''', y R'''' se seleccionan preferiblemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto descrito en este documento incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, como son cada uno de los grupos R', R'', R''', y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Los sustituyentes de los anillos (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilenos o heteroarilenos) pueden representarse como sustituyentes en el anillo en lugar de en un átomo específico de un anillo (comúnmente denominado sustituyente flotante). En tal caso, el sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo (obedeciendo las reglas de valencia química) y en el caso de anillos fusionados o anillos espirocíclicos, un sustituyente representado como asociado con un miembro de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos (un sustituyente flotante en un solo anillo), puede ser un sustituyente en cualquiera de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos (un sustituyente flotante en múltiples anillos). Cuando un sustituyente está unido a un anillo, pero no a un átomo específico (un sustituyente flotante), y un subíndice para el sustituyente es un número entero mayor que uno, los sustituyentes múltiples pueden estar en el mismo átomo, el mismo anillo, átomos diferentes, anillos fusionados diferentes, anillos espirocíclicos diferentes y cada sustituyente puede ser opcionalmente diferente. Cuando un punto de unión de un anillo al resto de una molécula no está limitado a un solo átomo (un sustituyente flotante), el punto de unión puede ser cualquier átomo del anillo y, en el caso de un anillo fusionado o un anillo espirocíclico, cualquier átomo de cualquiera de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos, siempre que se respeten las reglas de valencia química. Cuando un anillo, anillos fusionados o anillos espirocíclicos contienen uno o más heteroátomos de anillo y el anillo, los anillos fusionados o los anillos espirocíclicos se muestran con uno o más sustituyentes flotantes (incluidos, pero no limitados a, puntos de unión al resto de la molécula), los sustituyentes flotantes pueden estar unidos a los heteroátomos. Cuando los heteroátomos del anillo se muestran unidos a uno o más hidrógenos (por ejemplo, un nitrógeno del anillo con dos enlaces a los átomos del anillo y un tercer enlace a un hidrógeno) en la estructura o fórmula con el sustituyente flotante, cuando el heteroátomo está unido al sustituyente flotante, se entenderá que el sustituyente reemplaza al hidrógeno, obedeciendo las reglas de valencia química.

Se pueden unir opcionalmente dos o más sustituyentes para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Estos llamados sustituyentes formadores de anillo normalmente, aunque no necesariamente, se encuentran unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a un solo miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a un solo miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización más, los sustituyentes formadores de anillo están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'-, o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'-, o un enlace sencillo, y r es un número entero de entre 1 y 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')_s-X'- (C''R''R''')_d-, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -

S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR⁻. Los sustituyentes R, R', R'', y R''' se seleccionan preferiblemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 5 Tal como se utilizan en este documento, los términos "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

Un "grupo sustituyente", como se utiliza en este documento, significa un grupo seleccionado entre las siguientes fracciones:

(A) oxo,

- 10 halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃-CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros), y

- 20 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo,

- 25 halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃-CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros), y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

- 35 (a) oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃-CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros), y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre: oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃-CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H,

- 45 -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en este documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un C₁-C₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido,

cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arilo sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

- 5 Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se utiliza en este documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un C₃-C₇ cicloalquilo sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arilo sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido.

- 15 En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito en los compuestos de este documento está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido, heterocicloalquileno sustituido, arileno sustituido y/o heteroarileno sustituido descritos en los compuestos de este documento están sustituidos con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente inferior.

- 25 En otras realizaciones de los compuestos de este documento, cada alquilo sustituido o no sustituido puede ser un C₁-C₂₀ alquilo sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arilo sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones de los compuestos de este documento, cada alquileno sustituido o no sustituido es un C₁-C₂₀ alquileno, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un C₃-C₈ cicloalquileno sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arileno sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

- 35 En algunas realizaciones, cada alquilo sustituido o no sustituido es un C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un C₃-C₇ cicloalquilo sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arilo sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C_i-C_s sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un C₃-C₇ cicloalquileno sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un C₆-C₁₀ arileno sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto es una especie química establecida en la sección de Ejemplos, figuras o tablas a continuación.

- 50 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisométricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)- o, como (D)-o (L)- para aminoácidos, e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S), o (D) y (L), pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z.

- 60 Tal como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

El término "tautómero", como se utiliza en este documento, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención.

5 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

10 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras actuales excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C - o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, quedan comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

20 Cabe señalar que a lo largo de la aplicación las alternativas se escriben en grupos Markush, por ejemplo, cada posición de aminoácido que contiene más de un aminoácido posible. Se contempla específicamente que cada miembro del grupo Markush debe considerarse por separado, comprendiendo así otra realización, y el grupo Markush no debe leerse como una sola unidad.

25 "Análogo" o "análogo" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario dentro de la química y la biología y se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (es decir, un compuesto llamado "de referencia") pero difiere en composición, por ejemplo, en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional, o la estereoquímica absoluta de uno o más centros quirales del compuesto de referencia. En consecuencia, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen, a un compuesto de referencia.

30 Los términos "un" o "uno, una", tal como se utilizan en este documento, significan uno o más. Además, la expresión "sustituido con un[uno, una]", como se utiliza en este documento, significa que el grupo especificado puede estar sustituido con uno o más de cualquiera o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, como un grupo alquilo o heteroalquilo, está "sustituido con un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo no sustituido, o heteroalquilo no sustituido de 2 a 20 miembros", el grupo puede contener uno o más $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilos no sustituidos, y/o uno o más heteroalquilos no sustituidos de 2 a 20 miembros.

35 Además, cuando una fracción está sustituida con un sustituyente R, el grupo puede denominarse "R-sustituido". Cuando una fracción está R-sustituida, la fracción está sustituida con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente. Cuando un grupo R particular está presente en la descripción de un género químico (como la Fórmula (I)), se puede utilizar un símbolo alfabético romano para distinguir cada aparición de ese grupo R particular. Por ejemplo, donde R^{13} múltiples están presentes sustituyentes, cada sustituyente R^{13} puede distinguirse como $\text{R}^{13\text{A}}$, $\text{R}^{13\text{B}}$, $\text{R}^{13\text{C}}$, $\text{R}^{13\text{D}}$, etc., en donde cada uno de $\text{R}^{13\text{A}}$, $\text{R}^{13\text{B}}$, $\text{R}^{13\text{C}}$, $\text{R}^{13\text{D}}$, etc. se define dentro del alcance de la definición de R^{13} y opcionalmente de forma diferente.

40 Una "fracción detectable" como se utiliza en este documento se refiere a una fracción que puede unirse covalentemente o no covalentemente a un compuesto o biomolécula que puede detectarse, por ejemplo, utilizando técnicas conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, la fracción detectable está unida covalentemente. La fracción detectable puede permitir la obtención de imágenes del compuesto o biomolécula adherido. La fracción detectable puede indicar el contacto entre dos compuestos. Ejemplos de fracciones detectables son fluoróforos, anticuerpos, colorantes reactivos, fracciones radiomarcadas, agentes de contraste magnético y puntos cuánticos. Los fluoróforos de ejemplo incluyen fluoresceína, rodamina, GFP, cumarina, FITC, fluoruro Alexa, Cy3, Cy5, BODIPY y colorantes de cianina. Los radionucleidos de ejemplo incluyen flúor-18, galio-68 y cobre-64. Los agentes de contraste magnético de ejemplo incluyen gadolinio, óxido de hierro, hierro platino y manganeso.

55 Las descripciones de los compuestos de la presente invención están limitadas por los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la técnica. En consecuencia, cuando un grupo puede ser sustituido por uno o más de varios sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan de modo que cumplan con los principios de enlace químico y den compuestos que no sean inherentemente inestables y/o que una persona con conocimientos ordinarios en la técnica considere que es probable que sean inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas. Por ejemplo,

un heterocicloalquilo o heteroarilo se une al resto de la molécula a través de un heteroátomo de anillo de acuerdo con los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la técnica, evitando así compuestos inherentemente inestables.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Ejemplos no limitantes de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, propionatos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico y sales de amonio cuaternario (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares). Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto puede diferir de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original de los compuestos difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero, a menos que se indique específicamente, las sales aquí divulgadas son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Además de las formas de sal, también se divulgan compuestos que se encuentran en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento pueden convertirse *in vivo* después de la administración. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*, tal como, por ejemplo, cuando entra en contacto con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un compuesto y a su absorción por un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, Ringer lactato, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Estas preparaciones se pueden

esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

- 5 El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador proporcionando una cápsula en donde el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que está así asociado con este. Del mismo modo se incluyen las cápsulas lisas y comprimidos para deshacer en la boca. Se pueden utilizar tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas lisas y comprimidos para deshacer en la boca como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

- 10 Un "inhibidor de CCR4" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) capaz de reducir la actividad de CCR4 (por ejemplo, uniéndose a CCR4) en comparación con un control, tal como la ausencia del compuesto o un compuesto con inactividad conocida.

- Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en este documento para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos, en donde el polímero puede estar opcionalmente conjugado con una fracción que no consiste en aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos naturales y polímeros de aminoácidos no naturales. En algunas realizaciones, los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína", utilizados indistintamente en el presente documento, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados genéticamente y no codificados genéticamente, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente y polipéptidos que tienen cadenas principales de polipéptidos modificados. Los términos incluyen proteínas de fusión, incluyendo, pero no limitado a, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga; proteínas de fusión con secuencias líder heterólogas y homólogas, con o sin residuos de metionina en el terminal N; proteínas marcadas inmunológicamente; y similares.

- 25 Un polipéptido o una célula es "recombinante" cuando es artificial o diseñado, o se deriva de, o contiene, una proteína o un ácido nucleico artificial o diseñado (por ejemplo, no natural o no de tipo salvaje). Por ejemplo, un polinucleótido que se inserta en un vector o en cualquier otra ubicación heteróloga, por ejemplo, en un genoma de un organismo recombinante, de modo que no esté asociado con secuencias de nucleótidos que normalmente flanquean el polinucleótido como se encuentra en la naturaleza, es un polinucleótido recombinante. Una proteína expresada *in vitro* o *in vivo* de un polinucleótido recombinante es un ejemplo de un polipéptido recombinante. Del mismo modo, una secuencia de polinucleótidos que no aparece en la naturaleza, por ejemplo una variante de un gen natural, es recombinante.

- "Poner en contacto" se utiliza de acuerdo con su significado corriente y simple y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos que incluyen biomoléculas o células) se vuelvan lo suficientemente próximas para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se pueden producir en la mezcla de reacción.

- 40 El término "poner en contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, en donde las dos especies pueden ser un compuesto como se describe en este documento y una proteína o enzima. En algunas realizaciones, el contacto incluye permitir que un compuesto descrito en este documento interactúe con una proteína o enzima que está involucrada en una ruta de señalización (por ejemplo, ruta de la quinasa MAP).

- 45 Como se define en este documento, el término "activación", "activar", "activando" y similares en referencia a una interacción objetivo-inhibidor significa afectar positivamente (por ejemplo, aumentar) la actividad o función del objetivo (por ejemplo, proteína) en relación con la actividad o función del objetivo (por ejemplo, proteína) en ausencia del inhibidor. Los términos hacen referencia a la activación, o activación, sensibilización o regulación positiva de la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad.

- 50 Los términos "agonista", "activador", "regulador positivo", etc. se refieren a una sustancia capaz de aumentar de forma detectable la expresión o actividad de un gen o proteína determinados en relación con un control (por ejemplo, en ausencia del agonista). El agonista puede aumentar la expresión o actividad en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más en comparación con un control en ausencia del agonista. En ciertos casos, la expresión o actividad es 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o mayor que la expresión o actividad en ausencia del agonista. En algunas realizaciones, un agonista es una molécula que interactúa con un objetivo para provocar o promover un aumento en la activación del objetivo. En algunas realizaciones, los activadores son moléculas que aumentan, activan, facilitan, mejoran la activación, sensibilizan o regulan positivamente, por ejemplo, un gen, una proteína, un ligando, un receptor o una célula.

Como se define en este documento, el término "inhibición", "inhibir", "inhibiendo" y similares, en referencia a una interacción objetivo-inhibidor, significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función del objetivo (por ejemplo, proteína) en relación con la actividad o función del objetivo (por ejemplo, proteína) en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, inhibición significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la concentración o los niveles del objetivo (por ejemplo, proteína) en relación con la concentración o el nivel del objetivo (por ejemplo, proteína) en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción en la actividad de un objetivo proteico particular. Por lo tanto, la inhibición incluye, al menos en parte, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o regular negativamente la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de un objetivo (por ejemplo, una proteína). En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de un objetivo (por ejemplo, una proteína) que resulta de una interacción directa (por ejemplo, un inhibidor se une al objetivo (por ejemplo, una proteína)). En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de un objetivo (por ejemplo, una proteína) a partir de una interacción indirecta (por ejemplo, un inhibidor se une a una proteína que activa el objetivo (por ejemplo, una proteína), evitando así la activación del objetivo (por ejemplo, una proteína)).

Los términos "inhibidor", "represor" o "antagonista" o "regulador negativo" se refieren indistintamente a una sustancia capaz de disminuir de forma detectable la expresión o actividad de un gen o proteína determinados en relación con un control (por ejemplo, en ausencia del inhibidor). El antagonista puede disminuir la expresión o actividad en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más en comparación con un control en ausencia del antagonista. En ciertos casos, la expresión o actividad es 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o menor que la expresión o actividad en ausencia del antagonista. Un antagonista previene, reduce, inhibe o neutraliza la actividad de un agonista, y un antagonista también puede prevenir, inhibir o reducir la actividad constitutiva de un objetivo, por ejemplo, un receptor objetivo, incluso cuando no hay un agonista identificado. En algunas realizaciones, los inhibidores son moléculas que disminuyen, bloquean, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente, por ejemplo, un gen, una proteína, un ligando, un receptor o una célula. Un inhibidor también puede definirse como una molécula que reduce, bloquea o inactiva una actividad constitutiva. Un "antagonista" es una molécula que se opone a las acciones de un agonista.

Los términos "receptor de quimioquinas C-C tipo 4" y "CCR4" se refieren a una proteína (incluidos homólogos, isoformas y fragmentos funcionales de la misma) que es un receptor de alta afinidad para las quimioquinas de tipo C-C (por ejemplo, CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1), CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC), y CCL22 (MDC)). En la literatura científica se hace referencia a este con varios nombres diferentes, incluidos "CC-CKR-4", "C-C CKR-4", "K5-5", "CD194", "CMKBR4", "ChemR13", "HGCN", and "14099". El término incluye cualquier forma recombinante o de origen natural de CCR4 y/o variantes de la misma que mantienen la actividad de CCR4 (por ejemplo, dentro de al menos el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% de actividad en comparación con CCR4 de tipo salvaje). El término incluye cualquier forma mutante de variantes de CCR4 (por ejemplo, mutaciones por cambio de marco) que mantienen la actividad de CCR4 (por ejemplo, dentro de al menos el 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de actividad en comparación con CCR4 de tipo salvaje). En algunas realizaciones, la proteína CCR4 codificada por el gen *CCR4* tiene la secuencia de aminoácidos establecida en o correspondiente a Entrez 1233, UniProt P51679, o RefSeq (proteína) NP_005499.1. En algunas realizaciones, el gen *CCR4* tiene la secuencia de ácido nucleico establecida en RefSeq (ARNm) NM_005508. En realizaciones, la secuencia de aminoácidos o la secuencia de ácidos nucleicos es la secuencia conocida en el momento de la presentación de la presente solicitud. En realizaciones, la secuencia corresponde a GI:5031627. En realizaciones, la secuencia corresponde a NP_005499.1. En realizaciones, la secuencia corresponde a NM_005508.4. En realizaciones, la secuencia corresponde a GI:48762930. En realizaciones, el CCR4 es un CCR4 humano, tal como un CCR4 que causa cáncer humano. Aunque se encuentra con frecuencia en células dendríticas, macrófagos, células NK, plaquetas y basófilos, el CCR4 se asocia predominantemente con las células T. Desempeña un papel en la progresión de múltiples trastornos relacionados con la inflamación y, como se describe en este documento, también se ha relacionado con una serie de otras afecciones. La secuencia genómica de CCR4 está presente en el cromosoma 3 (NC_000003.12), y el gen *CCR4* se conserva en varias especies, entre ellas el chimpancé, el mono Rhesus, el perro, la vaca, la rata, el ratón y el pez cebra. El polipéptido CCR4 comprende 360 residuos de aminoácidos (NP_005499.1) y, al igual que otros receptores de quimioquinas, CCR4 es un receptor acoplado a proteína G que puede encontrarse en la superficie de los leucocitos (véase, por ejemplo, Horuk (1994) Trends Pharm. Sci. 15:159-165).

El término "expresión" incluye cualquier paso involucrado en la producción del polipéptido, incluyendo, pero no limitado a, transcripción, modificación postranscripcional, traducción, modificación postraduccional y secreción. La expresión se puede detectar utilizando técnicas convencionales para detectar proteínas (por ejemplo, ELISA, transferencia Western, citometría de flujo, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, etc.).

Los términos "enfermedad" o "afección" se refieren a un estado de ser o estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con los compuestos o métodos proporcionados en este documento. La enfermedad puede ser un cáncer. La enfermedad puede ser una enfermedad autoinmune. La enfermedad puede ser una

enfermedad inflamatoria. La enfermedad puede ser una enfermedad infecciosa. En algunos otros casos, "cáncer" se refiere a cánceres y carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, etc., incluidos cánceres sólidos y linfoides, cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, útero, testículo, glioma, esófago y cáncer de hígado, incluido hepatocarcinoma, linfoma, incluido el linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluidos MDS, AML, ALL, ATLL y CML), o mieloma múltiple.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o afección caracterizada por una inflamación aberrante (por ejemplo, un mayor nivel de inflamación en comparación con un control, como una persona sana que no padece una enfermedad). Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades autoinmunes, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjögren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampoloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgico, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, sarcoidosis, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis, esclerodermia y dermatitis atópica. Estas condiciones frecuentemente están inextricablemente entrelazadas con otras enfermedades, trastornos y afecciones. Una lista no limitativa de enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la inflamación que pueden, por ejemplo, ser causadas por citoquinas inflamatorias, incluye artritis, insuficiencia renal, lupus, asma, psoriasis, colitis, pancreatitis, alergias, fibrosis, complicaciones quirúrgicas (por ejemplo, cuando las citoquinas inflamatorias impiden la curación), anemia y fibromialgia. Otras enfermedades y trastornos que pueden estar asociados con la inflamación crónica incluyen la enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, arteriosclerosis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), dermatitis alérgica de contacto y otros eczemas, esclerosis sistémica, trasplante y esclerosis múltiple. Algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionadas para las cuales un compuesto (por ejemplo, inhibidor de CCR4) descrito en este documento puede ser particularmente eficaz (debido, por ejemplo, a limitaciones de las terapias actuales) se describen con más detalle a continuación. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjögren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampoloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgico, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis y dermatitis atópica.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasia o tumores malignos que se encuentran en mamíferos (por ejemplo, humanos), incluidos leucemia, linfoma, carcinomas y sarcomas. Los cánceres de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen cáncer de cerebro, glioma, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza. Los cánceres de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, meduloblastoma, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas. Ejemplos adicionales incluyen carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, melanoma cutáneo, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma esofágico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer cortical suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer de tiroides medular, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides papilar, carcinoma hepatocelular o cáncer de próstata.

El término "leucemia" se refiere en sentido amplio a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y generalmente se caracteriza por una proliferación y un desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada:

mieloide (mielógena), linfoide (linfogénica) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento en el número de células anormales en la sangre: leucémica o aleucémica (subleucémica). Las leucemias de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia leucocitemica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide leucemia, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia de células indiferenciadas.

Tal como se utiliza en este documento, el término "linfoma" se refiere a un grupo de cánceres que afectan los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Comienza en los linfocitos, las células sanguíneas que se encuentran principalmente en los nodos linfáticos, el bazo, el timo y la médula ósea. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin. La enfermedad de Hodgkin representa aproximadamente el 15% de todos los linfomas diagnosticados. Se trata de un cáncer asociado a los linfocitos B malignos de Reed-Sternberg. Los linfomas no Hodgkin (NHL) se pueden clasificar según la velocidad a la que crece el cáncer y el tipo de células involucradas. Hay tipos de NHL agresivos (de alto grado) e indolentes (de bajo grado). Según el tipo de células implicadas, existen NHL de células B y de células T. Los linfomas de células B de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen, pero no se limitan a, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, linfoma extranodal (MALT), linfoma nodal (de células B monocitoides), linfoma esplénico, linfoma B difuso de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma inmunoblástico de células grandes o linfoma linfoblástico de células B precursoras. Los linfomas de células T de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen, pero no se limitan a, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células T periférico, linfoma anaplásico de células grandes, micosis fungoide y linfoma linfoblástico de células T precursoras.

El término "sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que está formado por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto de células muy compactas e incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethys, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de partes blandas alveolares, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, carcinoma corio, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimomal maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectático.

El término "melanoma" se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal o melanoma de propagación superficial.

El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tiende a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas de ejemplo que pueden tratarse con un compuesto o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, melanoma cutáneo de la piel, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoesquamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriiforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma comedón, carcinoma del cuerpo, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcerado,

carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de la matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, Carcinoma de células de Hürthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma de la médula, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma de Schneider, carcinoma escirro, carcinoma escrotal, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esféricas, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en cuerdas, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberoso, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso o carcinoma viloso.

Tal como se utiliza en este documento, el término "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad o afección en donde el sistema inmunológico de un sujeto tiene una respuesta inmune aberrante contra una sustancia que normalmente no provoca una respuesta inmune en un sujeto sano. Ejemplos de enfermedades autoinmunes que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en este documento incluyen encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axónicas o neuronales, enfermedad de Baló, enfermedad de Behçet, penfigoide ampolloso, miocardiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogan, enfermedad por crioaglutininas, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis por Coxsackie, enfermedad CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomiелitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, Alveolitis fibrosante, Arteritis de células gigantes (arteritis temporal), Miocarditis de células gigantes, Glomerulonefritis, Síndrome de Goodpasture, Granulomatosis con poliangiitis (GPA) (antes llamada granulomatosis de Wegener), Enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barré, Encefalitis de Hashimoto, Tiroiditis de Hashimoto, Anemia hemolítica, Púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestacional, Hipogammaglobulinemia, Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), Nefropatía por IgA, Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, Lipoproteínas inmunorreguladoras, Miositis por cuerpos de inclusión, Cistitis intersticial, Artritis juvenil, Diabetes juvenil (diabetes tipo 1), Miositis juvenil, Síndrome de Kawasaki, Síndrome de Lambert-Eaton, Vasculitis leucocitoclástica, Liquef plano, Liquef escleroso, Leñoso conjuntivitis, enfermedad lineal por IgA (LAD), lupus (LES), enfermedad de Lyme crónica, enfermedad de Ménière, poliangiitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, escleritis múltiple, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococos), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobulinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivascular, anemia perniciosa, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, Síndromes poliglandulares autoinmunes de tipo I, II y III, Polimialgia reumática, Polimiositis, Síndrome posinfarto de miocardio, Síndrome pospericardiotomía, Dermatitis por progesterona, Cirrosis biliar primaria, Colangitis esclerosante primaria, Psoriasis, Artritis psoriásica, Fibrosis pulmonar idiopática, Pioderma gangrenoso, Aplasia pura de glóbulos rojos, Fenómeno de Raynaud, Artritis reactiva, Distrofia simpática refleja, Síndrome de Reiter, Policondritis recidivante, Síndrome de piernas inquietas, Fibrosis retroperitoneal, Fiebre reumática, Artritis reumatoide, Sarcoidosis, Síndrome de Schmidt, Escleritis, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Autoinmunidad testicular y de esperma, Síndrome de la persona rígida, Endocarditis bacteriana subaguda (SBE), Síndrome de Susac, Oftalmía simpática, Arteritis de Takayasu, Arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conectivo indiferenciada (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculoampollosa, vitiligo o granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangiitis (GPA)).

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en la terapia o mejora de una lesión, enfermedad, patología o condición, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo como reducción; remisión;

disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sea más tolerable para el paciente; desaceleración en la tasa de degeneración o deterioro; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluidos los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. El término "tratar" y sus conjugaciones pueden incluir la prevención de una lesión, patología, condición o enfermedad. En algunas realizaciones, tratar es prevenir. En algunas realizaciones, tratar no incluye prevenir. En algunas realizaciones, el tratamiento no es un tratamiento profiláctico.

"Tratar" o "tratamiento" como se utiliza en este documento (y como se entiende bien en la técnica) también incluye ampliamente cualquier enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados en la condición de un sujeto, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones, la disminución de la extensión de una enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, prevención de la transmisión o propagación de una enfermedad, retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, disminución de la recurrencia de la enfermedad y remisión, ya sea parcial o total y ya sea detectable o indetectable. En otras palabras, "tratamiento" tal como se utiliza en este documento incluye cualquier cura, mejora o prevención de una enfermedad. El tratamiento puede prevenir la aparición de la enfermedad, inhibir su propagación, aliviar los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, dolor ocular, ver halos alrededor de las luces, ojos rojos, presión intraocular muy alta), eliminar total o parcialmente la causa subyacente de la enfermedad, acortar la duración de la enfermedad o realizar una combinación de estas cosas.

"Tratar" y "tratamiento" tal como se utilizan en este documento incluyen el tratamiento profiláctico. Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento. La etapa de administración puede consistir en una única administración o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración del compuesto, la actividad de las composiciones utilizadas en el tratamiento o una combinación de ellos. También se apreciará que la dosis efectiva de un agente utilizado para el tratamiento o profilaxis puede aumentar o disminuir a lo largo de un régimen de tratamiento o profilaxis particular. Pueden producirse cambios en la dosis que se harán evidentes mediante ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos puede ser necesaria la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante una duración suficiente para tratar al paciente.

El término "prevenir" se refiere a una disminución en la aparición de síntomas de una enfermedad en un paciente. Como se indicó anteriormente, la prevención puede ser completa (sin síntomas detectables) o parcial, de modo que se observen menos síntomas de los que probablemente ocurrirían sin tratamiento. En algunas realizaciones, prevenir se refiere a retardar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición o inhibir su progresión a un estado dañino o no deseado.

"Paciente" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a padecer una enfermedad o afección que puede tratarse mediante la administración de una composición farmacéutica como la aquí descrita. Ejemplos no limitativos incluyen humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, un paciente es humano.

Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para que un compuesto logre un propósito establecido en relación con la ausencia del compuesto (por ejemplo, lograr el efecto para el cual se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática, reducir una ruta de señalización o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente efectiva". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta expresión) significa la disminución de la gravedad o frecuencia de los síntomas, o la eliminación de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la probabilidad de aparición (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, se puede administrar una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones. Una "cantidad de disminución de actividad", como se utiliza en este documento, se refiere a una cantidad de antagonista necesaria para disminuir la actividad de una enzima en relación con la ausencia del antagonista. Una "cantidad que altera la función", como se utiliza en este documento, se refiere a la cantidad de antagonista necesaria para alterar la función de una enzima o proteína en relación con la ausencia del antagonista. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento y serán determinables por un experto en la técnica utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and

Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar midiendo los efectos fisiológicos relevantes y se puede ajustar en relación con el régimen de dosificación y el análisis diagnóstico de la condición del sujeto, y similares. A modo de ejemplo, la medición del nivel sérico de un inhibidor de CCR4 (o, por ejemplo, un metabolito del mismo) en un momento particular después de la administración puede ser indicativa de si se ha administrado una cantidad terapéuticamente eficaz.

Para cualquier compuesto descrito en este documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuestos activos que sean capaces de lograr los métodos descritos en este documento, medidas utilizando los métodos descritos en este documento o conocidos en la técnica.

Como es bien sabido en la técnica, las cantidades terapéuticamente efectivas para uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr una concentración que se ha demostrado que es efectiva en animales. La dosis en humanos se puede ajustar monitorizando la efectividad de los compuestos y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente. Ajustar la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del técnico normalmente capacitado. Ajustar la dosis para lograr la máxima eficacia o toxicidad en la ventana terapéutica en humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del técnico normalmente capacitado.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en este documento, se refiere a la cantidad del agente terapéutico suficiente para mejorar el trastorno, como se describió anteriormente. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente efectiva mostrará un aumento o disminución de al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% o al menos 100%. La eficacia terapéutica también puede expresarse como un aumento o una disminución de "veces". Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener un efecto al menos 1.2 veces, 1.5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un control.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se utilice. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para producir una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la capacidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde a la gravedad de la enfermedad del individuo.

Como se utiliza en este documento, el término "administrar" significa administración oral, administración como supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración se realiza por cualquier ruta, incluida la parenteral y transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en este documento se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, un agente anticanceroso, un agente quimioterapéutico o un tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). En algunas realizaciones, la administración no incluye la administración de ningún agente activo distinto del agente activo mencionado. El compuesto de la invención puede administrarse solo o puede coadministrarse al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). De esta manera, los preparados también pueden combinarse, si se desea, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica). Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por ruta transdérmica, por ruta tópica, formuladas como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Las preparaciones orales incluyen tabletas, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas lisas, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, etc., adecuados para la ingestión por el paciente. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen polímeros

mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con mayor detalle en Patente U.S. Números 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760. Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse como microesferas para una liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen el fármaco, que se liberan lentamente por ruta subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Farmacia Gao. Res. 12:857-863, 1995); o como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eiles, J. Pharm.armacol. 49:669-674, 1997). En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o son endocitados, es decir, mediante el empleo de ligandos receptores unidos al liposoma, que se unen a los receptores de proteínas de la membrana de la superficie de la célula dando como resultado la endocitosis. Al utilizar liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma lleva ligandos receptores específicos para células objetivo, o están dirigidos de otro modo preferentemente a un órgano específico, se puede concentrar la administración de las composiciones de la presente invención en las células objetivo *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse como nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración no incluye la administración de ningún agente activo distinto del agente activo mencionado.

Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en este documento se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o pueden coadministrarse al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por ruta transdérmica, por ruta tópica o formularse como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

Para cualquier compuesto descrito en este documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuestos activos que sean capaces de lograr los métodos descritos en este documento, medidas utilizando los métodos descritos en este documento o conocidos en la técnica.

Como es bien sabido en la técnica, las cantidades terapéuticamente efectivas para uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr una concentración que se ha demostrado que es efectiva en animales. La dosis en humanos se puede ajustar monitorizando la efectividad de los compuestos y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente. Ajustar la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del técnico normalmente capacitado.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se utilice. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la capacidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias.

Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde a la gravedad del estado de enfermedad del individuo.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en este documento, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad sustancial y, sin embargo, sea eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe implicar la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

Los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar en combinación entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de colon), enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades o trastornos inmunológicos o inflamatorios.

En algunas realizaciones, la coadministración incluye administrar un agente activo dentro de 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas, 2 días, 4 días, 1 semana o 1 mes de un segundo agente activo. La coadministración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (por ejemplo,

con una diferencia de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre sí) o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración se puede lograr mediante coformulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluya ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos pueden formularse por separado. En otra realización, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar unidos o conjugados entre sí. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con tratamientos para el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon), enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio.

"Agente cardiovascular" se utiliza de acuerdo con su significado normal simple y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) utilizada de cualquier manera para tratar afecciones del corazón o del sistema circulatorio o vascular en relación con un control. En algunas realizaciones, un agente cardiovascular es un agente identificado en este documento que tiene utilidad en métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos cardiovasculares. En algunas realizaciones, un agente cardiovascular es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU., para tratar una enfermedad o trastorno cardiovascular.

"Agente antiinflamatorio" se utiliza de acuerdo con su significado normal simple y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) utilizado de cualquier manera para reducir la inflamación o la hinchazón en relación con un control (por ejemplo, la ausencia del agente). En algunas realizaciones, un agente antiinflamatorio es un agente identificado en este documento que tiene utilidad en métodos para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, un agente antiinflamatorio es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU., para reducir la hinchazón y la inflamación.

Los compuestos descritos en este documento se pueden administrar para tratar una enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio, una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico y/o cáncer. En este sentido, los compuestos divulgados en este documento pueden administrarse solos para tratar dichas enfermedades o trastornos o pueden coadministrarse con otro agente terapéutico para tratar dichas enfermedades o trastornos.

Los compuestos divulgados en este documento pueden administrarse conjuntamente con una citoquina o un agonista o antagonista de la función de las citoquinas (incluidos los agentes que actúan sobre las rutas de señalización de las citoquinas, como los moduladores del sistema SOCS), incluidos los interferones alfa, beta y gamma; el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); las interleucinas (IL), incluidas las IL1 a 17, y los antagonistas o inhibidores de las interleucinas, como la analcira; los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab, adalimumab y CDP-870) y los antagonistas del receptor de TNF, incluidas las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y los agentes de bajo peso molecular, como la pentoxifilina.

Los compuestos divulgados en este documento pueden administrarse conjuntamente con un agente antiinflamatorio, como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, diltiazol o calcipotriol, un agente antiinflamatorio no esteroideo (en adelante NSAID), incluidos inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2, ya sea aplicados tópicos o sistémicamente (como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya sea administrados por ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales como la glucosamina.

Los compuestos divulgados en este documento pueden coadministrarse con un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas como la pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

"Agente anticancerígeno" y "agente anticancerígeno" se utilizan de acuerdo con su significado ordinario y simple y se refieren a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente identificado en el presente documento que tiene utilidad en métodos de tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU., para tratar el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, MEK (por ejemplo MEK1, MEK2, o MEK1 y MEK2) inhibidores (por ejemplo XI,518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-

0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), alquiloating agents (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, triazenos (decarbазина)), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogo del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorrubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino), antracenodiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, carbazina), supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxan), gosifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido retinoico todo trans, doxorrubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; aciffulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de betalactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breffato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; daclicimab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolastat; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselene; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocól; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario no coincidente; mitoguanazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresores tumorales múltiples 1; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino;

nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoiltirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; plactina A; plactina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietilo de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcófitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonista superactivo del péptido intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazarteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeótido; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; estimulador de zinostatina; adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropiramina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbiter; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; flouxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina I1 (incluida la interleucina II recombinante o rIL.sub.2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplano; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina, agentes que detienen las células en las fases G2-M y/o modulan la formación o estabilidad de los microtúbulos (por ejemplo, Taxol.TM (es decir, paclitaxel), Taxotere.TM, compuestos que comprenden el esqueleto de taxano, Erbulozol), (es decir, R-55104), Dolastatina 10 (es decir, DLS-10 y NSC-376128), lsetionato de mivobulina (es decir, como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (es decir, como

NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, es decir, E-7010), Altorhirtinas (por ejemplo Altorhirtina A y Altorhirtina C), Espongistatinas (por ejemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (es decir, LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (por ejemplo Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (es decir, desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (es decir, KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (es decir, BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (es decir, Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (es decir, NSC-654663), Soblidotina (es decir, TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, es decir, LS-4577), LS-4578 (Farmacia, es decir, LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, es decir, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, es decir, ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (es decir, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, es decir, AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, es decir, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (es decir, NSC-106969), T-138067 (Tularik, es decir, T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (es decir, BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-569), Narcosina (también conocido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (es decir, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, es decir, T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tal como desmetileleuterobina, desaetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeósido, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (es decir, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, es decir, D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (es decir, SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi)), Esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR, y anticuerpos monoclonales anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con calicheamicina, anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con exotoxina de pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ¹¹¹In, ⁹⁰Y, o ¹³¹I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecán, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecán, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores del EGFR, terapia o terapéutica dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo gefitinib (Iressa[™]), erlotinib (Tarceva[™]), cetuximab (Erbix[™]), lapatinib (Tykerb[™]), panitumumab (Vectibix[™]), vandetanib (Caprelsa[™]), afatinib BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetilo erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, o similares.

"Quimioterapéutico" o "agente quimioterapéutico" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a una composición o compuesto químico que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células.

Además, los compuestos descritos en este documento se pueden coadministrar con agentes inmunoterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, inmunoestimulantes. (por ejemplo, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, etc.) y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ¹¹¹In, ⁹⁰Y, o ¹³¹I, etc.).

Los compuestos descritos en este documento pueden administrarse conjuntamente con un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán,

clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina); (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o busirelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasterida; (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa); (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o (6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha_5\beta_3$ o una angiostatina); (vi) (vii) un agente que daña los vasos sanguíneos, como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213; (viii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de los objetivos enumerados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras; (ix) un agente utilizado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes, como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia enzimática pro-fármaco dirigida a genes), como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o (x) un agente utilizado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

En realizaciones, los compuestos divulgados en este documento se pueden coadministrar con un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal direccionado a los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax 11-15) o un anticuerpo que modula la función de Ig como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

En realizaciones, el tratamiento del cáncer incluye la administración de una cantidad eficaz de al menos dos de los siguientes: un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, el compuesto descrito en este documento), un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4, un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB). En algunas realizaciones, el método puede incluir el uso de dos o más combinaciones.

En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer incluye una cantidad eficaz de al menos dos o más de los siguientes: un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, el compuesto descrito en este documento) y cualquier combinación de agente que pueda ser un modulador inmunológico como, entre otros, los enumerados en la Tabla 1 o descritos en este documento (por ejemplo, un agente anticanceroso). Estos moduladores inmunes pueden ser anticuerpos depletantes, anticuerpos neutralizantes, anticuerpos bloqueadores, anticuerpos agonistas, moduladores de moléculas pequeñas (inhibidores o estimuladores) o análogos de moléculas pequeñas.

Tabla 1

Objetivo o terapia	Ejemplos de agentes	Mecanismo regulador
TIM-3	TSR-022, MGB453	Receptor de punto de control

ES 2 989 617 T3

Objetivo o terapia	Ejemplos de agentes	Mecanismo regulador
LAG-3	BMS-986016, IMP321	Receptor de punto de control
B7-H3	MGA271, MGD-009	Receptor de punto de control
TIGIT	RG-6058	Receptor de punto de control
BTLA		Receptor de punto de control
CD28	AMG 557	Receptor de punto de control
CD40	SEA-CD40, dacetuzumab, CP-870,893, Chi Lob 7/4, lucatumumab	Receptor de punto de control
CD80	galiximab	Receptor de punto de control
GITR	INCAGN1876, TRX518	Receptor de punto de control
ICOS	MEDI-570	Receptor de punto de control
OX40 (CD134)	MEDI-6469, INCAGN1949, huMab OX40L	Receptor de punto de control
NKG2A	monalizumab	Receptor de punto de control
TGF-beta	Galunisertib, luspatercept, YH-14618, dalantercept, BG-00011, trabedersen, isth-0036, ace-083	Citoquinas
IL2	NKTR-214, IL2 recombinante, aldesleucina	Citoquinas
IL12	EGEN-001, NHS-IL12	Citoquinas
IL7	IL-7 recombinante	Citoquinas
IL15	NIZ-985, ALT-803	Citoquinas
IL21	IL-21 recombinante, anti-CD20.IL21	Citoquinas
IL13	Tralokinumab, dupilumab	
CSF1R	cabiralizumab	Citoquina
PI3K delta	INCB50465, idealisib, TGR-1202, AMG319	Quinasa
PI3K gamma	IPI-549	Quinasa
DNMT (Inhibidor de la metiltransferasa del ADN)	Azacitidina, decitabina, guadecitabina	Regulador epigenético
HDAC (histona desacetilasa)	Vorinostat, Panobinostat, belinostat, entinostat, mocetinostat, givinostat, chidamida, quisinostat, abexinostat, chr-3996, ar-42	Regulador epigenético
Brd4	INCN54329, INCB57643, birabresib, apabetalona, alvocidib, PLX-51107, FT-1101, RG-6146, AZD-8186, CPI-0610, JQ1	Regulador de la transcripción
HMT (histonas metil transferasas)		Regulador epigenético
LSD1	INCB59872, IMG-7289, RG-6016, CC-90011, GSK-2879552, ORY-2001, 4SC-202, ORY-3001	Regulador epigenético
TNFa	TNFa recombinante, MEDI-1873, FPA-154, LKZ-145	Citoquina
IL1	Il, 1 recombinante	Citoquina
IFNa	interferón alfa-n1 recombinante, interferón alfa-2b recombinante,	Citoquina

Objetivo o terapia	Ejemplos de agentes	Mecanismo regulador
	interferón alfa-n3 recombinante	
IFNb	IFN beta-1 ^a recombinante	Citoquina
IFNg	Actimmune	Citoquina
STING	Dinucleótidos cíclicos	Molécula de señalización
TLR	Poly I:C, IMO-2055, TMX-101, imiquimod, CpG, MGN1703, glucopiranosil lípido A, CBLB502, BCG, HII,TONOL, AMPLIGEN, MOTOLIMOD, DUK-CPG-001, AS15	Receptor de reconocimiento de patógenos
IL10	IL-10 recombinante	Citoquina
CCR2	CCX140, CCX872, BMS-813160, CENICRIVIROC, CNTX-6970, PF-4136309, plozalizumab, INCB-9471, PF-04634817	Quimioquina
CCR5	Maraviroc, PRO-140, BMS-813160, NIFEVIROC, OHR-118	Quimioquina
CXCR4	Ulocuplumab, plerixafor, x4p-001, usl-311, ly-2510924, APH-0812, BL-8040, BURIXAF OR, BALIXAFORTIDE, PTX-9908, GMI-1359, F-50067	Quimioquina
LFA1		Molécula de adhesión
MICAB	IPH-4301	Ligando del receptor inmunitario
VISTA	CA-170	Punto de control-ligando
Adenosina	ISTRADIFYLLINE, TOZADENANT, PBF-509, PBF-999, CPI-444	Nucleósido
CD39	OREG-103. Anticuerpos Anti-CD39,	Ecto-enzima
CD73	Oleclumab, PBF-1662, anticuerpos anti-CD73	Ecto-enzima
PD1	Pembrolizumab, nivolumab, INCSHR1210, CT-011, AMP224	Receptor de punto de control
PD-L1	Atezolizumab, avelumab	Punto de control-ligando
PD-L2		Punto de control-ligando
CTLA4	Tremelimumab	Receptor de punto de control
CD137	Urelumab, utomilumab, BMS-663513, PF-05082566	
AXL	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	Quinasa
MERTK	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	Quinasa
TYRO	BGB-324, BPI-9016M, S-49076	
BTK	ibrutinib	Quinasa
ITK	ibrutinib	Quinasa
LCK		Quinasa
TET2		Enzima
Arginasa	Cb-1158	Endo/ecto enzima
GCN2		Quinasa
B7-H4	MDX-1140, AMP-110	Receptor de punto de control
HIF1alfa	PT2385	Factor de transcripción

Objetivo o terapia	Ejemplos de agentes	Mecanismo regulador
LIGHT (TNFSF14)		Superfamilia TNF
FLT3	CDX-301, FLX925, quizartinib, gilteritinib, PKC412, midostaurin, crenolanib	Quinasa
CD158	Lirumab, IPH-2101	
CD47	Anti-CD47, TTI-621, NI-1701, SRF-231, Efi-DEM, RCT-1938	
IDO	Epacadostat, F287, BMS983205, GDC-0919, indoximod	
RORgamma		

En una realización adicional, los compuestos descritos en este documento se pueden coadministrar con agentes radioterapéuticos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, radionúclidos tales como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At , y ^{212}Bi , opcionalmente conjugados a anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales.

Además, un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, el compuesto descrito en este documento) se puede combinar con la administración terapéutica de células inmunes, a veces denominada transferencia de células adoptivas. Estas células pueden ser células del paciente, de un donante genéticamente relacionado o no, pueden ser células genéticamente modificadas (por ejemplo, células CAR-T, células NK, etc.), líneas celulares, líneas celulares genéticamente modificadas y versiones vivas o muertas de las anteriores. Los inhibidores de CCR4 también pueden combinarse con vacunas de cualquier tipo (por ejemplo, vacunas proteicas/peptídicas, virales, bacterianas o celulares) para estimular las respuestas inmunitarias al cáncer.

En realizaciones, el tratamiento es la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) en combinación con un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4, un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB) o en combinación con otro modulador inmunológico como se indica en la Tabla 1.

En realizaciones, el tratamiento es la administración terapéutica de una cantidad eficaz de un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) en combinación con un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4, un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB) o en combinación con otro modulador inmunológico como se indica en la Tabla 1. En realizaciones, el tratamiento comienza cuando los tumores alcanzan un tamaño de aproximadamente 40-70 mm³.

Los inhibidores de CCR4 divulgados en este documento (por ejemplo, compuestos descritos en este documento) se pueden administrar por cualquier ruta aceptable, como oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, a través de un catéter, a través de un lavado, a través de infusión continua, a través de infusión, a través de inhalación, a través de inyección, a través de administración local, a través de perfusión localizada, bañando directamente las células diana o cualquier combinación de las mismas.

Los moduladores inmunes divulgados en este documento se pueden administrar por cualquier ruta aceptable, tal como oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, a través de un catéter, a través de un lavado, a través de infusión continua, a través de infusión, a través de inhalación, a través de inyección, a través de administración local, a través de perfusión localizada, bañando directamente las células diana o cualquier combinación de las mismas.

Los inhibidores de CCR4 divulgados en este documento (por ejemplo, el compuesto descrito en este documento) se pueden administrar una vez al día hasta que el estudio alcance el punto final. El modulador inmunológico divulgado en este documento puede administrarse al menos tres veces, pero en algunos estudios cuatro o más veces, dependiendo de la duración del estudio y/o el diseño del estudio.

Los métodos divulgados en este documento pueden usarse en combinación con una terapia adicional contra el cáncer. En algunas realizaciones, la terapia específica contra el cáncer comprende cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer resistente a la quimioterapia o radioresistente.

Una "célula", como se utiliza en este documento, se refiere a una célula que lleva a cabo una función metabólica o de otro tipo suficiente para preservar o replicar su ADN genómico. Una célula puede identificarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la presencia de una membrana intacta, la tinción con un tinte particular, la capacidad de producir progenie o, en el caso de un gameto, la capacidad de combinarse con un segundo gameto para producir una descendencia viable. Las células pueden incluir células procariotas y eucariotas. Las células procariotas incluyen, pero no se limitan a, las bacterias. Las células eucariotas incluyen, pero no se limitan a, células de levadura y células derivadas de plantas y animales, por ejemplo, células de mamíferos e insectos (por ejemplo, *spodoptera*) y células humanas. Las células pueden ser útiles cuando son naturalmente no adherentes o han sido tratadas para no adherirse a las superficies, por ejemplo mediante tripsinización.

"Control" o "experimento de control" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y simple y se refiere a un experimento en donde los sujetos o reactivos del experimento son tratados como en un experimento paralelo excepto por la omisión de un procedimiento, reactivo o variable del experimento. En algunos casos, el control se utiliza como estándar de comparación para evaluar los efectos experimentales. En algunas realizaciones, un control es la medición de la actividad de una proteína en ausencia de un compuesto como se describe en este documento (incluidas las realizaciones y los ejemplos).

El término "modulador" se refiere a una composición que aumenta o disminuye el nivel de una molécula objetivo o la función de una molécula objetivo o el estado físico del objetivo de la molécula. En algunas realizaciones, un modulador de enfermedad asociada a CCR4 es un compuesto que reduce la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada a CCR4 (por ejemplo, cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa). Un modulador de CCR4 es un compuesto que aumenta o disminuye la actividad o función o el nivel de actividad o nivel de función de CCR4. Un modulador puede actuar solo o puede utilizar un cofactor, por ejemplo, una proteína, un ion metálico o una molécula pequeña. Ejemplos de moduladores incluyen compuestos de moléculas pequeñas y otras moléculas bioorgánicas. Existen numerosas bibliotecas de compuestos de moléculas pequeñas (por ejemplo, bibliotecas combinatorias) disponibles comercialmente que pueden servir como punto de partida para identificar un modulador. El experto en la técnica puede desarrollar uno o más ensayos (por ejemplo, ensayos bioquímicos o basados en células) en los que dichas bibliotecas de compuestos pueden examinarse para identificar uno o más compuestos que tengan las propiedades deseadas; posteriormente, el químico médico experto puede optimizar dichos uno o más compuestos, por ejemplo, sintetizando y evaluando análogos y derivados de los mismos. También se pueden utilizar estudios de modelado sintético y/o molecular en la identificación de un activador.

El término "modular" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere al acto de cambiar o variar una o más propiedades. "Modulación" se refiere al proceso de cambiar o variar una o más propiedades. Por ejemplo, tal como se aplica a los efectos de un modulador sobre una proteína objetivo, modular significa cambiar aumentando o disminuyendo una propiedad o función de la molécula objetivo o la cantidad de la molécula objetivo. En realizaciones, los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de una molécula (por ejemplo, un activador o un inhibidor) para aumentar o disminuir la función o actividad de CCR4, ya sea directa o indirectamente, en relación con la ausencia de la molécula.

El término "asociado" o "asociado con" o "mediado por" en el contexto de una sustancia o actividad de una sustancia o función asociada con una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad asociada a una proteína, un cáncer asociado con la actividad de CCR4, cáncer asociado a CCR4, enfermedad asociada a CCR4 (por ejemplo, cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa)) o una enfermedad mediada por una sustancia, actividad de una sustancia o función de una sustancia, significa que la enfermedad (por ejemplo, cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa) es causada por (total o parcialmente), o un síntoma de la enfermedad es causado por (total o parcialmente) la sustancia o actividad o función de la sustancia. Por ejemplo, un cáncer asociado con la actividad o función de CCR4 puede ser un cáncer que resulta (total o parcialmente) de una función aberrante de CCR4 (por ejemplo, actividad enzimática, interacción proteína-proteína, ruta de señalización) o un cáncer en donde un síntoma particular de la enfermedad es causado (total o parcialmente) por una actividad o función aberrante de CCR4. Tal como se utiliza en el presente documento, lo que se describe como asociado con una enfermedad, si es un agente causal, podría ser un objetivo para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, un cáncer asociado con la actividad o función de CCR4 o una enfermedad asociada con CCR4 (por ejemplo, cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa), se puede tratar con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, modulador de CCR4 o inhibidor de CCR4), en el caso en que una mayor actividad o función de CCR4 (por ejemplo, actividad de la ruta de señalización) cause la enfermedad (por ejemplo, cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa). Por ejemplo, una enfermedad inflamatoria asociada con la actividad o función de CCR4 o una enfermedad inflamatoria asociada a CCR4, puede tratarse con un modulador de CCR4 o un inhibidor de CCR4, en el caso en que una mayor actividad o función de CCR4 (por ejemplo, actividad de la ruta de señalización) cause la enfermedad.

El término "aberrante" como se utiliza aquí se refiere a diferente de lo normal. Cuando se utiliza para describir la actividad enzimática o la función de una proteína, aberrante se refiere a una actividad o función que es mayor

o menor que un control normal o el promedio de muestras de control normales no enfermas. La actividad aberrante puede referirse a una cantidad de actividad que da como resultado una enfermedad, en donde el retorno de la actividad aberrante a una cantidad normal o no asociada con la enfermedad (por ejemplo, administrando un compuesto o utilizando un método como se describe en este documento), da como resultado la reducción de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad.

El término "ruta de señalización" como se utiliza en este documento se refiere a una serie de interacciones entre componentes celulares y opcionalmente extracelulares (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, iones, lípidos) que transmiten un cambio en un componente a uno o más otros componentes, que a su vez pueden transmitir un cambio a componentes adicionales, que se propaga opcionalmente a otros componentes de la ruta de señalización. Por ejemplo, la unión de un CCR4 con un compuesto como se describe en este documento puede reducir el nivel de un producto de la reacción catalizada por CCR4 o el nivel de un derivado posterior del producto o la unión puede reducir las interacciones entre el CCR4 o un producto de reacción y efectores posteriores o componentes de la ruta de señalización (por ejemplo, la ruta de la quinasa MAP), lo que resulta en cambios en el crecimiento, la proliferación o la supervivencia celular.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "inhibidor de CCR4", "antagonista de CCR4", "inhibidor del receptor de quimioquina C-C tipo 4", "antagonista del receptor de quimioquina C-C tipo 4" y todos los demás términos relacionados aceptados en la técnica, muchos de los cuales se establecen a continuación, se refieren a un compuesto capaz de disminuir de forma detectable la expresión o actividad, ya sea directa o indirectamente, del receptor CCR4 en un ensayo *in vitro*, un modelo *in vivo* y/u otros medios indicativos de eficacia terapéutica. Los términos también pueden referirse a un compuesto que exhibe al menos algún beneficio terapéutico (por ejemplo, determinado a través de un parámetro objetivo como una concentración sérica o un parámetro subjetivo, como la sensación de bienestar de un sujeto) en un sujeto humano.

La expresión "en una cantidad suficiente para producir un cambio" significa que hay una diferencia detectable entre un nivel de un indicador medido antes (por ejemplo, un nivel de referencia o en presencia de un control) y después de la administración de una terapia particular. Los indicadores incluyen cualquier parámetro objetivo (por ejemplo, la concentración sérica) o subjetivo (por ejemplo, la sensación de bienestar de un sujeto).

La "actividad" de una molécula puede describir o referirse a la unión de la molécula a un ligando o a un receptor; a la actividad catalítica; a la capacidad de estimular la expresión genética o la señalización, diferenciación o maduración celular; a la actividad antigénica; a la modulación de las actividades de otras moléculas; y similares. El término "actividad proliferativa" abarca una actividad que promueve, que es necesaria para o que está específicamente asociada con, por ejemplo, la división celular normal, así como el cáncer, los tumores, la displasia, la transformación celular, la metástasis y la angiogénesis.

"Sustancialmente puro" indica que un componente constituye más de aproximadamente el 50% del contenido total de la composición y, típicamente, más de aproximadamente el 60% del contenido total. Más típicamente, "sustancialmente puro" se refiere a composiciones en las que al menos el 75%, al menos el 85%, al menos el 90% o más de la composición total es el componente de interés. En algunos casos, el componente constituirá más de aproximadamente el 90%, o más de aproximadamente el 95% del contenido total de la composición (porcentaje basado en peso por peso).

Los términos "se une específicamente" y "se une selectivamente", cuando se refieren a un aglutinante/objetivo, ligando/receptor, anticuerpo/antígeno u otro par de unión, indican una reacción de unión que es determinante de la presencia del objetivo (por ejemplo, proteína) en una población heterogénea de componentes (por ejemplo, proteínas y otros productos biológicos). Así, en condiciones designadas, un ligando específico se une a un receptor particular y no se une en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. El anticuerpo, o la composición de unión derivada del sitio de unión al antígeno de un anticuerpo, del método contemplado se une a su antígeno, o una variante del mismo, con una afinidad que es al menos dos veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor o al menos 100 veces mayor que la afinidad con cualquier otro objetivo o composición de unión derivada del mismo. En realizaciones, el anticuerpo tendrá una afinidad mayor que aproximadamente 10^9 litros/mol, según se determina, por ejemplo, mediante el análisis de Scatchard (Munsen, et al. (1980) *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

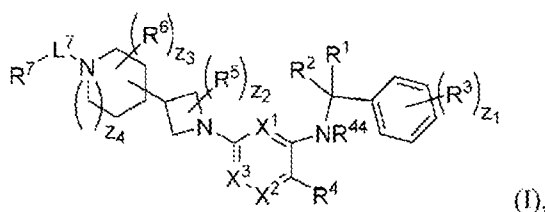
Los términos "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "polinucleótido" y similares se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud (por ejemplo, desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos) o análogos de los mismos. Ejemplos no limitantes de polinucleótidos incluyen ácidos nucleicos lineales y circulares, ARN mensajero (ARNm), ADN complementario (ADNc), polinucleótidos recombinantes, vectores, sondas, cebadores y similares.

Tal como se utilizan en este documento, los términos "variantes" y "homólogos" se utilizan indistintamente para referirse a secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos que son similares a las secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos de referencia, respectivamente. El término abarca variantes de origen natural y variantes de origen no natural. Las variantes naturales incluyen homólogos (polipéptidos y ácidos nucleicos que difieren en

la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, de una especie a otra) y variantes alélicas (polipéptidos y ácidos nucleicos que difieren en la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, de un individuo a otro dentro de una especie). Por tanto, las variantes y homólogos abarcan secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos naturales codificadas por ellos y sus isoformas, así como variantes de empalme de una proteína o un gen. Los términos también abarcan secuencias de ácidos nucleicos que varían en una o más bases con respecto a una secuencia de ácidos nucleicos natural pero que aún así se traducen en una secuencia de aminoácidos que corresponde a la proteína natural debido a la degeneración del código genético. Las variantes y homólogos que no ocurren de forma natural incluyen polipéptidos y ácidos nucleicos que comprenden un cambio en la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, donde el cambio en la secuencia se introduce artificialmente; por ejemplo, el cambio se genera en el laboratorio mediante intervención humana ("mano del hombre"). Por lo tanto, las variantes y homólogos que no ocurren de forma natural también pueden referirse a aquellos que difieren de las secuencias que ocurren de forma natural por una o más sustituciones y/o etiquetas y/o conjugados conservadores.

II. Compuestos

En el presente documento se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. X^1 es CR^8 o N. X^2 es CR^9 or N. X^3 es CR^{10} o N. Los símbolos $n_1, n_2, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7, n_8, n_9, n_{10}$, y n_{44} son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5, m_6, m_7, m_8, m_9, m_{10}$, $v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9, v_{10}$, y v_{44} son independientemente 1 o 2. El símbolo z_1 es un número entero de 0 a 5. El símbolo z_2 es un número entero de 0 a 5. El símbolo z_3 es un número entero de 0 a 11. El símbolo z_4 es un número entero de 0 a 2. L^7 es un enlace -O-, -S-, $-NR^{7.2B}$ -, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. R^1 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{1.1}_3$, $-CHX^{1.1}_2$, $-CH_2X^{1.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_1}R^{1A}$, $-SO_{v_1}NR^{1BR^{1C}}$, $-NHNHNR^{1BR^{1C}}$, $-ONHNR^{1BR^{1C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{1BR^{1C}}$, $-NHC(O)NR^{1BR^{1C}}$, $-N(O)_{m_1}$, $-NR^{1BR^{1C}}$, $-C(O)R^{1D}$, $-C(O)OR^{1D}$, $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$, $-NR^{1BC}(O)R^{1D}$, $-NR^{1BC}(O)OR^{1D}$, $-NR^{1BOR^{1D}}$, $-OCX^{1.1}_3$, $-OCHX^{1.1}_2$, $-OCH_2X^{1.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^2 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{2.1}_3$, $-CHX^{2.1}_2$, $-CH_2X^{2.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_2}R^{2A}$, $-SO_{v_2}NR^{2BR^{2C}}$, $-NHNHNR^{2BR^{2C}}$, $-ONHNR^{2BR^{2C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{2BR^{2C}}$, $-NHC(O)NR^{2BR^{2C}}$, $-N(O)_{m_2}$, $-NR^{2BR^{2C}}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)OR^{2D}$, $-C(O)NR^{2BR^{2C}}$, $-OR^{2A}$, $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$, $-NR^{2BC}(O)R^{2D}$, $-NR^{2BC}(O)OR^{2D}$, $-NR^{2BOR^{2D}}$, $-OCX^{2.1}_3$, $-OCHX^{2.1}_2$, $-OCH_2X^{2.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^3 es independientemente halógeno, $-CX^{3.1}_3$, $-CHX^{3.1}_2$, $-CH_2X^{3.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_3}R^{3A}$, $-SO_{v_3}NR^{3BR^{3C}}$, $-NHNHNR^{3BR^{3C}}$, $-ONHNR^{3BR^{3C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{3BR^{3C}}$, $-NHC(O)NR^{3BR^{3C}}$, $-N(O)_{m_3}$, $-NR^{3BR^{3C}}$, $-C(O)R^{3D}$, $-C(O)OR^{3D}$, $-C(O)NR^{3BR^{3C}}$, $-OR^{3A}$, $-NR^{3B}SO_2R^{3A}$, $-NR^{3BC}(O)R^{3D}$, $-NR^{3BC}(O)OR^{3D}$, $-NR^{3BOR^{3D}}$, $-OCX^{3.1}_3$, $-OCHX^{3.1}_2$, $-OCH_2X^{3.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_4}R^{4A}$, $-SO_{v_4}NR^{4BR^{4C}}$, $-NHNHNR^{4BR^{4C}}$, $-ONHNR^{4BR^{4C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{4BR^{4C}}$, $-NHC(O)NR^{4BR^{4C}}$, $-N(O)_{m_4}$, $-NR^{4BR^{4C}}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4BR^{4C}}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$, $-NR^{4BC}(O)R^{4D}$, $-NR^{4BC}(O)OR^{4D}$, $-NR^{4BOR^{4D}}$, $-OCX^{4.1}_3$, $-OCHX^{4.1}_2$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^5 es independientemente halógeno, oxo, $-CX^{5.1}_3$, $-CHX^{5.1}_2$, $-CH_2X^{5.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_5}R^{5A}$, $-SO_{v_5}NR^{5BR^{5C}}$, $-NHNHNR^{5BR^{5C}}$, $-ONHNR^{5BR^{5C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{5BR^{5C}}$, $-NHC(O)NR^{5BR^{5C}}$, $-N(O)_{m_5}$, $-NR^{5BR^{5C}}$, $-C(O)R^{5D}$, $-C(O)OR^{5D}$, $-C(O)NR^{5BR^{5C}}$, $-OR^{5A}$, $-NR^{5B}SO_2R^{5A}$, $-NR^{5BC}(O)R^{5D}$, $-NR^{5BC}(O)OR^{5D}$, $-NR^{5BOR^{5D}}$, $-OCX^{5.1}_3$, $-OCHX^{5.1}_2$, $-OCH_2X^{5.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. R^6 es independientemente halógeno, oxo, $-CX^{6.1}_3$, $-CHX^{6.1}_2$, $-CH_2X^{6.1}$, -CN, -N₃, $-SO_{n_6}R^{6A}$, $-SO_{v_6}NR^{6BR^{6C}}$, $-NHNHNR^{6BR^{6C}}$, $-ONHNR^{6BR^{6C}}$, $-NHC(O)NHNHNR^{6BR^{6C}}$, $-NHC(O)NR^{6BR^{6C}}$, $-N(O)_{m_6}$, $-NR^{6BR^{6C}}$, $-C(O)R^{6D}$, $-C(O)OR^{6D}$, $-C(O)NR^{6BR^{6C}}$, $-OR^{6A}$, $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$, $-NR^{6BC}(O)R^{6D}$, $-NR^{6BC}(O)OR^{6D}$, $-NR^{6BOR^{6D}}$, $-OCX^{6.1}_3$, $-OCHX^{6.1}_2$, $-OCH_2X^{6.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁷ es hidrógeno, halógeno, -CX^{7.1}₃, -CHX^{7.1}₂, -CH₂X^{7.1}, -CN, -N₃, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7BR7C}, -NHN^{7BR7C}, -ONR^{7BR7C}, -NHC(O)NHN^{7BR7C}, -NHC(O)NR^{7BR7C}, -N(O)_{m7}, -NR^{7BR7C}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -OR^{7A}, -NR^{7BSO2R7A}, -NR^{7BC(O)R7D}, -NR^{7BC(O)OR7D}, -NR^{7BOR7D}, -OCX^{7.1}₃, -OCHX^{7.1}₂, -OCH₂X^{7.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁸ es hidrógeno, halógeno, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -N₃, -SO_{n8}R^{8A}, -SO_{v8}NR^{8BR8C}, -NHN^{8BR8C}, -ONR^{8BR8C}, -NHC(O)NHN^{8BR8C}, -NHC(O)NR^{8BR8C}, -N(O)_{m8}, -NR^{8BR8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8BR8C}, -OR^{8A}, -NR^{8BSO2R8A}, -NR^{8BC(O)R8D}, -NR^{8BC(O)OR8D}, -NR^{8BOR8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, -OCH₂X^{8.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁹ es hidrógeno, halógeno, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -N₃, -SO_{n9}R^{9A}, -SO_{v9}NR^{9BR9C}, -NHN^{9BR9C}, -ONR^{9BR9C}, -NHC(O)NHN^{9BR9C}, -NHC(O)NR^{9BR9C}, -N(O)_{m9}, -NR^{9BR9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9BR9C}, -OR^{9A}, -NR^{9BSO2R9A}, -NR^{9BC(O)R9D}, -NR^{9BC(O)OR9D}, -NR^{9BOR9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, -OCH₂X^{9.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando X² es CR⁹, entonces R⁴ y R⁹ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X² es CR⁹ y X³ es CR¹⁰, entonces R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n10}R^{10A}, -SO_{v10}NR^{10BR10C}, -NHN^{10BR10C}, -ONR^{10BR10C}, -NHC(O)NHN^{10BR10C}, -NHC(O)NR^{10BR10C}, -N(O)_{m10}, -NR^{10BR10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10BR10C}, -OR^{10A}, -NR^{10BSO2R10A}, -NR^{10BC(O)R10D}, -NR^{10BC(O)OR10D}, -NR^{10BOR10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, -OCH₂X^{10.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X² es CR⁹ y X³ es CR¹⁰, entonces R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁴⁴ es hidrógeno, -CX^{44.1}₃, -CHX^{44.1}₂, -CH₂X^{44.1}, -SO_{n44}R^{44A}, -SO_{v44}NR^{44BR44C}, -C(O)R^{44D}, -C(O)OR^{44D}, -C(O)NR^{44BR44C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{7.2B}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{44A}, R^{44B}, R^{44C} y R^{44D} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{44B}, y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, y X^{44.1} son independientemente -Cl, -Br, -I o -F, en donde al menos uno de X¹, X² y X³ es N.

En realizaciones, X¹ es CR⁸. En realizaciones, X² es CR⁹. En realizaciones, X³ es CR¹⁰. En realizaciones, X¹ es N. En realizaciones, X² es N. En realizaciones, X³ es N. En realizaciones, al menos uno de X¹, X² y X³ es N.

En realizaciones, R¹ es halógeno, -CX^{1.1}₃, -CHX^{1.1}₂, -CH₂X^{1.1}, -CN, -N₃, -SO_{n1}R^{1A}, -SO_{v1}NR^{1BR1C}, -NHN^{1BR1C}, -ONR^{1BR1C}, -NHC(O)NHN^{1BR1C}, -NHC(O)NR^{1BR1C}, -N(O)_{m1}, -NR^{1BR1C}, -C(O)R^{1D}, -C(O)OR^{1D}, -C(O)NR^{1BR1C}, -OR^{1A}, -NR^{1BSO2R1A}, -NR^{1BC(O)R1D}, -NR^{1BC(O)OR1D}, -OCX^{1.1}₃, -OCHX^{1.1}₂, -OCH₂X^{1.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En realizaciones, R¹ es hidrógeno, halógeno, -CX^{1.1}₃, -CHX^{1.1}₂, -CH₂X^{1.1}, -CN, -N₃, -SO_{n1}R^{1A}, -SO_{v1}NR^{1BR1C}, -NHN^{1BR1C}, -ONR^{1BR1C}, -NHC(O)NHN^{1BR1C}, -NHC(O)NR^{1BR1C}, -N(O)_{m1}, -NR^{1BR1C}, -C(O)R^{1D}, -C(O)OR^{1D}, -C(O)NR^{1BR1C}, -OR^{1A}, -NR^{1BSO2R1A}, -NR^{1BC(O)R1D}, -NR^{1BC(O)OR1D}, -NR^{1BOR1D}, -OCX^{1.1}₃, -OCHX^{1.1}₂, -OCH₂X^{1.1}, alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-

C₄ alquilo). En realizaciones, R¹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R¹ es heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹ es R¹¹-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹ es arilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹ es arilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹ es heteroarilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con R¹¹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En realizaciones, R¹ es metilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₂ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₃ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₄ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₅ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₆ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₇ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₈ alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es metilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₂ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₃ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₄ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₅ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₆ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₇ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es C₈ alquilo sustituido con R¹¹. En realizaciones, R¹ es un metilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₂ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₅ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₆ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₇ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹ es un C₈ alquilo no sustituido.

En realizaciones, R² es halógeno, -CX^{2,1}₃, -CHX^{2,1}₂, -CH₂X^{2,1}, -CN, -N₃, -SO_{n2}R^{2A}, -SO_{v2}NR^{2BR2C}, -NHNR^{2BR2C}, -ONR^{2BR2C}, -NHC(O)NHNR^{2BR2C}, -NHC(O)NR^{2BR2C}, -N(O)_{m2}, -NR^{2BR2C}, -C(O)R^{2D}, -C(O)OR^{2D}, -C(O)NR^{2BR2C}, -OR^{2A}, -NR^{2BSO2R2A}, -NR^{2BC}(O)R^{2D}, -NR^{2BC}(O)OR^{2D}, -NR^{2BOR2D}, -OCX^{2,1}₃, -OCHX^{2,n2}, -OCH₂X^{2,1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R² es hidrógeno.

En realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno, -CX^{2,1}₃, -CHX^{2,1}₂, -CH₂X^{2,1}, -CN, -N₃, -SO_{n2}R^{2A}, -SO_{v2}NR^{2BR2C}, -NHNR^{2BR2C}, -ONR^{2BR2C}, -NHC(O)NHNR^{2BR2C}, -NHC(O)NR^{2BR2C}, -N(O)_{m2}, -NR^{2BR2C}, -C(O)R^{2D}, -C(O)OR^{2D}, -C(O)NR^{2BR2C}, -OR^{2A}, -NR^{2BSO2R2A}, -NR^{2BC}(O)R^{2D}, -NR^{2BC}(O)OR^{2D}, -NR^{2BOR2D}, -OCX^{2,1}₃, -OCHX^{2,1,2}, -OCH₂X^{2,1}, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o

heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R² es alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es alquilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es un etilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₄ alquilo no sustituido.

En realizaciones, R² es heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R² es heteroalquilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R² es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R² es cicloalquilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R² es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R² es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R² es heterocicloalquilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R² es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R² es arilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R² es arilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R² es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R² es heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R² es heteroarilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R² es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R² es alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es alquilo sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R² es hidrógeno.

En realizaciones, R² es metilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₂ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₃ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₄ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₅ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₆ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₇ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₈ alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es metilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₂ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₃ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₄ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₅ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₆ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₇ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es C₈ alquilo sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R² es un metilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₂ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₅ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₆ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₇ alquilo no sustituido. En realizaciones, R² es un C₈ alquilo no sustituido.

En realizaciones, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido. R² es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹ es -CH₃. En realizaciones, R² es -CH₃. En realizaciones, R¹ es hidrógeno. En realizaciones, R² es hidrógeno.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R³ es independientemente halógeno, -CX^{3.1}₃, -CHX^{3.1}₂, -CH₂X^{3.1}, -CN, -N₃, -SO_{n3}R^{3A}, -SO_{v3}NR^{3BR3C}, -NHN^{3BR3C}, -ONR^{3BR3C}, -NHC(O)NHN^{3BR3C}, -NHC(O)NHN^{3BR3C}, -N(O)_{m3}, -NR^{3BR3C}, -C(O)R^{3D}, -C(O)OR^{3D}, -C(O)NR^{3BR3C}, -OR^{3A}, -NR^{3BSO2R3A}, -NR^{3BC}(O)^{3D}, -NR^{3BC}(O)OR^{3D}, -NR^{3BOR3D}, -OCX^{3.1}₃, -OCHX^{3.1}₂, -OCH₂X^{3.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente halógeno, $-CX^{3.1}_3$, $-CHX^{3.1}_2$, $-CH_2X^{3.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3}R^{3A}$, $-SO_{v3}NR^{3BR3C}$, $-NHNr^{3BR3C}$, $-ONR^{3BR3C}$, $-NHC(O)NHNr^{3BR3C}$, $-NHC(O)NHNr^{3BR3C}$, $-N(O)_{m3}$, $-NR^{3BR3C}$, $-C(O)R^{3D}$, $-C(O)OR^{3D}$, $-C(O)NR^{3BR3C}$, $-OR^{3A}$, $-NR^{3BSO2R3A}$, $-NR^{3BC}(O)R^{3D}$, $-NR^{3BC}(O)OR^{3D}$, $-NR^{3BOR3D}$, $-OCX^{3.1}_3$, $-OCHX^{3.1}_2$, $-OCH_2X^{3.1}$, alquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{17} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{17} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^3 es independientemente alquilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^3 es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente R^{17} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^3 es independientemente heteroalquilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^3 es independientemente un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^3 es independientemente cicloalquilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^3 es independientemente un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^3 es independientemente heterocicloalquilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^3 es independientemente un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^3 es independientemente arilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^3 es independientemente un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente R^{17} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^3 es independientemente heteroarilo sustituido con R^{17} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^3 es independientemente un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{3A}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Se entiende que cuando $z3$ es 0, R^3 es hidrógeno. R^3 es independientemente $-Cl$. R^3 es independientemente $-F$. R^3 es independientemente $-Br$. R^3 es independientemente $-I$. R^3 es independientemente $-SO_2CH_3$. R^3 es independientemente $-SO_2CH_2CH_3$. R^3 es independientemente $-SO_2Cl$.

En realizaciones, la definición de R^3 es asumida por (asignada independientemente a) $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$. Los sustituyentes $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, y $R^{3.5}$ están cada R^3 en una posición fija en el anillo adjunto. En realizaciones, $R^{3.2}$ es un sustituyente de R^3 o hidrógeno. En realizaciones, $R^{3.3}$ es un sustituyente de R^3 o hidrógeno.

En realizaciones, $R^{3.2}$ es halógeno, $-CX^{3.2}_3$, $-CHX^{3.2}_2$, $-CH_2X^{3.2}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3.2}R^{3.2A}$, $-SO_{v3.2}NR^{3.2BR3.2C}$, $-NHNr^{3.2BR3.2C}$, $-ONR^{3.2BR3.2C}$, $-NHC(O)NHNr^{3.2BR3.2C}$, $-NHC(O)NR^{3.2BR3.2C}$, $-N(O)_{m3.2}$, $-NR^{3.2BR3.2C}$, $-C(O)R^{3.2D}$, $-C(O)OR^{3.2D}$, $-C(O)NR^{3.2BR3.2C}$, $-OR^{3.2A}$, $-NR^{3.2BSO2R3.2A}$, $-NR^{3.2BC}(O)R^{3.2D}$, $-NR^{3.2BC}(O)OR^{3.2D}$, $-NR^{3.2BOR3.2D}$, $-OCX^{3.2.1}_3$, $-OCHX^{3.2.1}_2$, $-OCH_2X^{3.2.1}$, alquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{17} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{17} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{17} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

-C(O)OR^{3.2D}, -C(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}, -OR^{3.2A}, -NR^{3.2B}SO₂R^{3.2A}, -NR^{3.2B}C(O)R^{3.2D}, -NR^{3.2B}C(O)OR^{3.2D}, -NR^{3.2B}OR^{3.2D}, -OCX^{3.2}, -OCHX^{3.2}, -OCH₂X^{3.2}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. X^{3.2} es halógeno. En realizaciones, R^{3.2} es hidrógeno. En realizaciones, R^{3.2} es halógeno. En realizaciones, R^{3.2} es cloro. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente halógeno. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente cloro. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente flúor. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente bromo.

En realizaciones, R^{3.2} es hidrógeno, halógeno, -CX^{3.2}, -CHX^{3.2}, -CH₂X^{3.2}, -CN, -N₃, -SO_{n3.2}R^{3.2A}, -SO_{v3.2}NR^{3.2B}R^{3.2C}, -NHN^{3.2B}R^{3.2C}, -ONR^{3.2B}R^{3.2C}, -NHC(O)NHN^{3.2B}R^{3.2C}, -NHC(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}, -N(O)_{m3.2}, -NR^{3.2B}R^{3.2C}, -C(O)R^{3.2D}, -C(O)OR^{3.2D}, -C(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}, -OR^{3.2A}, -NR^{3.2B}SO₂R^{3.2A}, -NR^{3.2B}C(O)R^{3.2D}, -NR^{3.2B}C(O)OR^{3.2D}, -NR^{3.2B}OR^{3.2D}, -OCX^{3.2}, -OCHX^{3.2}, -OCH₂X^{3.2}, alquilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17.2}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{17.2}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.2} es R^{17.2}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{3.2} es alquilo sustituido con R^{17.2} alquilo (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{3.2} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R^{3.2} es heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es heteroalquilo sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{3.2} es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{3.2} es cicloalquilo sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{3.2} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R^{3.2} es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es heterocicloalquilo sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.2} es arilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{3.2} es arilo sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{3.2} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{3.2} es heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es heteroarilo sustituido con R^{17.2} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{3.2} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.2} es independientemente halógeno, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -N₃, -SO₂R^{3.2A}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Se entiende que cuando z3 es 0, R^{3.2} es hidrógeno. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -Cl. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -F. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -Br. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -I. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -SO₂CH₃. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -SO₂CH₂CH₃. En realizaciones, R^{3.2} es independientemente -SO₂Cl.

En realizaciones, R^{3.3} es, halógeno, -CX^{3.3}, -CHX^{3.3}, -CH₂X^{3.3}, -CN, -N₃, -SO_{n3.3}R^{3.3A}, -SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}, -NHN^{3.3B}R^{3.3C}, -ONR^{3.3B}R^{3.3C}, -NHC(O)NHN^{3.3B}R^{3.3C}, -NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}, -N(O)_{m3.3}, -NR^{3.3B}R^{3.3C}, -C(O)R^{3.3D}, -C(O)OR^{3.3D}, -C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}, -OR^{3.3A}, -NR^{3.3B}SO₂R^{3.3A}, -NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}, -NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}, -NR^{3.3B}OR^{3.3D}, -OCX^{3.3}, -OCHX^{3.3}, -OCH₂X^{3.3}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido

o heteroarilo sustituido o no sustituido. $X^{3.3}$ es halógeno. En realizaciones, $R^{3.3}$ es hidrógeno. En realizaciones, $R^{3.3}$ es halógeno. En realizaciones, $R^{3.3}$ es cloro.

En realizaciones, $R^{3.3}$ es hidrógeno, halógeno, $-CX^{3.3}$, $-CHX^{3.3}$, $-CH_2X^{3.3}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3.3}R^{3.3A}$, $-SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-NHNHNR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-ONR^{3.3B}R^{3.3C}$, $NHC(O)NHNHNR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-N(O)_{m3.3}$, $-NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-C(O)R^{3.3D}$, $-C(O)OR^{3.3D}$, $-C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-OR^{3.3A}$, $-NR^{3.3B}SO_2R^{3.3A}$, $-NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}$, $-NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}$, $-NR^{3.3B}OR^{3.3D}$, $-OCX^{3.3}$, $-OCHX^{3.3}$, $-OCH_2X^{3.3}$, alquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), heteroalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es $R^{17.3}$ -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, $R^{3.3}$ es alquilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es heteroalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es heteroalquilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, $R^{3.3}$ es cicloalquilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es heterocicloalquilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es arilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, $R^{3.3}$ es arilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es heteroarilo sustituido o no sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es heteroarilo sustituido con $R^{17.3}$ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{3.3}$ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2R^{3.3A}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Se entiende que cuando $z3$ es 0, $R^{3.3}$ es hidrógeno. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente -Cl. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente -F. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente -Br. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente -I. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente $-SO_2CH_3$. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente $-SO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, $R^{3.3}$ es independientemente $-SO_2Cl$.

En realizaciones, R^4 es halógeno, $-CX^{4.1}$, $-CHX^{4.1}$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n4}R^{4A}$, $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$, $-NHNHNR^{4B}R^{4C}$, $-ONR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NHNHNR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-NR^{4B}OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}$, $-OCHX^{4.1}$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es hidrógeno.

En realizaciones, R^4 es halógeno, $-CX^{4.1}$, $-CHX^{4.1}$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n4}R^{4A}$, $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$, $-NHNHNR^{4B}R^{4C}$, $-ONR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NHNHNR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-NR^{4B}OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}$, $-OCHX^{4.1}$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros).

miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^4 es -CN. En realizaciones, R^4 es -C(O)NH₂. En realizaciones, R^4 es -CF₃. En realizaciones, R^4 es -CH₃.

En realizaciones, R^4 es alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^4 es alquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^4 es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^4 es un etilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_3 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_4 alquilo no sustituido.

En realizaciones, R^4 es heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^4 es heteroalquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^4 es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

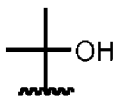
En realizaciones, R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^4 es cicloalquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^4 es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, R^4 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^4 es heterocicloalquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^4 es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^4 es arilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^4 es arilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^4 es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

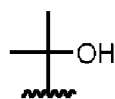
En realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^4 es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^4 es hidrógeno, -CN, halógeno, -CF₃, -COOH, -COOCH₂CH₃,



-CH₃. En realizaciones, R^4 es hidrógeno. En realizaciones, R^4 es -CN. En realizaciones, R^4 es halógeno. En realizaciones, R^4 es -F. En realizaciones, R^4 es -Cl. En realizaciones, R^4 es -Br. En realizaciones, R^4 es -I. En realizaciones, R^4 es -CF₃. En realizaciones, R^4 es -COOH. En realizaciones, R^4 es -COOCH₂CH₃. En realizaciones, R^4 es -CH₃. En realizaciones, R^4 es

-CHCH₂CH₂OH. En realizaciones, R^4 es



En realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_4 sustituido. En realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_4 no sustituido.

En realizaciones, R^4 es halógeno, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -N₃, -SO₂CH₃, -C(O)R^{4D}, -C(O)OR^{4D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es halógeno, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -N₃, -SO₂CH₃, -C(O)R^{4D}, -C(O)OR^{4D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones, R^4 es alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^4 es alquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^4 es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 5 En realizaciones, R^4 es metilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_2 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_3 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_4 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_5 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_6 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_7 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_8 alquilo sustituido o no sustituido con R^{20} .
 10 En realizaciones, R^4 es metilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_2 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_3 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_4 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_5 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_6 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_7 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es C_8 alquilo sustituido con R^{20} . En realizaciones, R^4 es un metilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_2 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_3 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_4 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_5 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_6 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_7 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^4 es un C_8 alquilo no sustituido.

- En realizaciones, R^4 es hidrógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CN$, $-C(O)NR^{4BR4C}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-NR^{4BR4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4BR4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4BC}(O)R^{4D}$, $-NR^{4BC}(O)OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}_3$, $-OCHX^{4.1}_2$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4BR4C}$, alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-CF_3$ o $-CH_3$. En realizaciones, R^4 es hidrógeno. En realizaciones, R^4 es halógeno. En realizaciones, R^4 es $-CX^{4.1}_3$. En realizaciones, R^4 es $-CHX^{4.1}_2$. En realizaciones, R^4 es $-CH_2X^{4.1}$. En realizaciones, R^4 es $-CN$. En realizaciones, R^4 es $-NR^{4BR4C}$. En realizaciones, R^4 es $-C(O)R^{4D}$. En realizaciones, R^4 es $-C(O)OR^{4D}$. En realizaciones, R^4 es $-C(O)NR^{4BR4C}$. En realizaciones, R^4 es $-OR^{4A}$. En realizaciones, R^4 es $-NR^{4BC}(O)R^{4D}$. En realizaciones, R^4 es $-NR^{4BC}(O)OR^{4D}$. En realizaciones, R^4 es $-OCX^{4.1}_3$. En realizaciones, R^4 es $-OCHX^{4.1}_2$. En realizaciones, R^4 es $-OCH_2X^{4.1}$. En realizaciones, R^4 es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es $-Cl$. En realizaciones, R^4 es $-Br$. En realizaciones, R^4 es $-F$. En realizaciones, R^4 es $-CN$. En realizaciones, R^4 es $-COOH$. En realizaciones, R^4 es $-C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^4 es $-C(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^4 es $-C(O)NH_2$. En realizaciones, R^4 es $-CF_3$. En realizaciones, R^4 es $-CH_3$.
 20
 25
 30
 35

- También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente halógeno, oxo, $-CX^{5.1}_3$, $-CHX^{5.1}_2$, $-CH_2X^{5.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n5}R^{5A}$, $-SO_{v5}NR^{5BR5C}$, $-NHNr^{5BR5C}$, $-ONr^{5BR5C}$, $-NHC(O)NHNr^{5BR5C}$, $-NHC(O)NR^{5BR5C}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5BR5C}$, $-C(O)R^{5D}$, $-C(O)OR^{5D}$, $-C(O)NR^{5BR5C}$, $-OR^{5A}$, $-NR^{5BSO2}R^{5A}$, $-NR^{5BC}(O)R^{5D}$, $-NR^{5BC}(O)OR^{5D}$, $-NR^{5BOR5D}$, $-OCX^{5.1}_3$, $-OCHX^{5.1}_2$, $-OCH_2X^{5.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
 40

- También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente halógeno, $-CX^{5.1}_3$, $-CHX^{5.1}_2$, $-CH_2X^{5.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n5}R^{5A}$, $-SO_{v5}NR^{5BR5C}$, $-NHNr^{5BR5C}$, $-ONr^{5BR5C}$, $-NHC(O)NHNr^{5BR5C}$, $-NHC(O)NR^{5BR5C}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{5BR5C}$, $-C(O)R^{5D}$, $-C(O)OR^{5D}$, $-C(O)NR^{5BR5C}$, $-OR^{5A}$, $-NR^{5BSO2}R^{5A}$, $-NR^{5BC}(O)R^{5D}$, $-NR^{5BC}(O)OR^{5D}$, $-NR^{5BOR5D}$, $-OCX^{5.1}_3$, $-OCHX^{5.1}_2$, $-OCH_2X^{5.1}$, R^{23} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{23} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).
 45
 50

- También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente R^{23} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^5 es independientemente alquilo sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^5 es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).
 55

- También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente R^{23} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^5 es independientemente heteroalquilo
 60

sustituido con R^{23} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^5 es independientemente un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^5 es independientemente cicloalquilo sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^5 es independientemente un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^5 es independientemente heterocicloalquilo sustituido con R^{23} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^5 es independientemente un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^5 es independientemente arilo sustituido con R^{23} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^5 es independientemente un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

20 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^5 es independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^5 es independientemente heteroarilo sustituido con R^{23} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^5 es independientemente un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

25 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente halógeno, oxo, $-CX^{6.1}_3$, $-CHX^{6.1}_2$, $-CH_2X^{6.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_nR^{6A}$, $-SO_vNR^{6BR6C}$, $-NHNr^{6BR6C}$, $-ONr^{6BR6C}$, $-NHC(O)NHNr^{6BR6C}$, $-NHC(O)NR^{6BR6C}$, $-N(O)_m$, $-NR^{6BR6C}$, $-C(O)R^{6D}$, $-C(O)OR^{6D}$, $-C(O)NR^{6BR6C}$, $-OR^{6A}$, $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$, $-NR^{6BC}(O)R^{6D}$, $-NR^{6BC}(O)OR^{6D}$, $-NR^{6BOR^{6D}}$, $-OCX^{6.1}_3$, $-OCHX^{6.1}_2$, $-OCH_2X^{6.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^6 es $-COOH$.

30 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente halógeno, $-CX^{6.1}_3$, $-CHX^{6.1}_2$, $-CH_2X^{6.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_nR^{6A}$, $-SO_vNR^{6BR6C}$, $-NHNr^{6BR6C}$, $-ONr^{6BR6C}$, $-NHC(O)NHNr^{6BR6C}$, $-NHC(O)NR^{6BR6C}$, $-N(O)_m$, $-NR^{6BR6C}$, $-C(O)R^{6D}$, $-C(O)OR^{6D}$, $-C(O)NR^{6BR6C}$, $-OR^{6A}$, $-NR^{6BSO_2R^{6A}}$, $-NR^{6BC}(O)R^{6D}$, $-NR^{6BC}(O)OR^{6D}$, $-NR^{6BOR^{6D}}$, $-OCX^{6.1}_3$, $-OCHX^{6.1}_2$, $-OCH_2X^{6.1}$, R^{26} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{26} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

45 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es R^{26} -alquilo sustituido o no sustituido. R^6 es fenilo no sustituido. R^6 es $-F$. R^6 es $-OH$. R^6 es $-CH_2OH$. R^6 es $-(CH_2)_2OH$. R^6 es $-(CH_2)_3OH$. R^6 es $-C(CH_3)_2OH$. R^6 es $-CH_2SO_2NH_2$. R^6 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. R^6 es $-CH_2C(O)NH_2$. R^6 es $-(CH_2)_2C(O)NH_2$. R^6 es $-(CH_2)_3C(O)NH_2$. R^6 es $-CH_2NHSO_2CF_3$. R^6 es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$. R^6 es $-(CH_2)_3NHSO_2CF_3$. R^6 es $-CH_2NHSO_2CH_3$. R^6 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. R^6 es $-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$. R^6 es $-CH_2SO_2CH_3$. R^6 es $-(CH_2)_2SO_2CH_3$. R^6 es $-CH_2SO_2NH_2$. R^6 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$.

50 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente R^{26} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^6 es independientemente alquilo sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^6 es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente R^{26} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^6 es independientemente heteroalquilo

sustituido con R^{26} (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^6 es independientemente un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^6 es independientemente cicloalquilo sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^6 es independientemente an cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^6 es independientemente heterocicloalquilo sustituido con R^{26} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^6 es independientemente un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^6 es independientemente arilo sustituido con R^{26} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^6 es independientemente un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

20 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^6 es independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{26} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^6 es independientemente heteroarilo sustituido con R^{26} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^6 es independientemente un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^7 es halógeno, $-CX^{7.1}_3$, $-CHX^{7.1}_2$, $-CH_2X^{7.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n7}R^{7A}$, $-SO_{v7}NR^{7BR7C}$, $-NHNr^{7BR7C}$, $-ONr^{7BR7C}$, $-NHC(O)NHNr^{7BR7C}$, $-NHC(O)NR^{7BR7C}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7BR7C}$, $-C(O)R^{7D}$, $-C(O)OR^{7D}$, $-C(O)NR^{7BR7C}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$, $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$, $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$, $-NR^{7B}OR^{7D}$, $-OCX^{7.1}_3$, $-OCHX^{7.1}_2$, $-OCH_2X^{7.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es halógeno. En realizaciones, R^7 es $-CX^{7.1}_3$. En realizaciones, R^7 es $-CHX^{7.1}_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2X^{7.1}$. En realizaciones, R^7 es $-CN$. En realizaciones, R^7 es $-N_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_{n7}R^{7A}$. En realizaciones, R^7 es $-SO_{v7}NR^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-NHNr^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-ONr^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)NHNr^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)NR^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-N(O)_{m7}$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)R^{7D}$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OR^{7D}$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)NR^{7BR7C}$. En realizaciones, R^7 es $-OR^{7A}$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7B}OR^{7D}$. En realizaciones, R^7 es $-OCX^{7.1}_3$. En realizaciones, R^7 es $-OCHX^{7.1}_2$. En realizaciones, R^7 es $-OCH_2X^{7.1}$. En realizaciones, R^7 es $-CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-CHF_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2F$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-NHNH_2$. En realizaciones, R^7 es $-ONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)NHNH_2$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-N(O)_2$. En realizaciones, R^7 es $-NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHOSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-NHOH$. En realizaciones, R^7 es $-OCF_3$. En realizaciones, R^7 es $-OCHF_2$. En realizaciones, R^7 es $-OCH_2F$. En realizaciones, R^7 es hidrógeno. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-OH$. En realizaciones, R^7 es $-NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)NH_2$.

50 En realizaciones, R^7 es halógeno, $-CX^{7.1}_3$, $-CHX^{7.1}_2$, $-CH_2X^{7.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n7}R^{7A}$, $-SO_{v7}NR^{7BR7C}$, $-NHNr^{7BR7C}$, $-ONr^{7BR7C}$, $-NHC(O)NHNr^{7BR7C}$, $-NHC(O)NR^{7BR7C}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7BR7C}$, $-C(O)R^{7D}$, $-C(O)OR^{7D}$, $-C(O)NR^{7BR7C}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$, $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$, $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$, $-NR^{7B}OR^{7D}$, $-OCX^{7.1}_3$, $-OCHX^{7.1}_2$, $-OCH_2X^{7.1}$, alquilo sustituido o no sustituido con R^{29} (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{29} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{29} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{29} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{29} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{29} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3COOH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2COOH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)COOH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^7 es ciclobutilo sustituido. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH(CH_3)OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_4OH$.
- 5 En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)H$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2NH_2$.
- 10 En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_1SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)CH(CH_3)_2$.

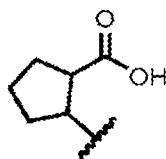
En realizaciones, R^7 es hidrógeno. En realizaciones, R^7 es alquilo sustituido o no sustituido con R^{29} . En realizaciones, R^7 es fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es

- 15 $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CON(H)Me$. En realizaciones, R^7 es

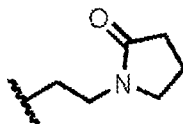
- 20 $-(CH_2)_3CON(Me)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH(OH)Me$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2-(N-morfolinilo)$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCOCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHCOCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2NHCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R y S). En realizaciones, R^7 es $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2-(2-imidazoilo)$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2-(4-imidazoilo)$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2-(3-pirazoilo)$. En realizaciones, R^7 es 4-tetrahidropiranilo. En realizaciones, R^7 es 3-oxetanilo. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHCO_2Me$.

- 30 En realizaciones, R^7 es hidrógeno. En realizaciones, R^7 es $-OH$. En realizaciones, R^7 es $-COOH$. En realizaciones, R^7 es un pirrolidinilo sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo oxo-sustituido). En realizaciones, R^7 es oxo. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHCOCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CONHCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2(C_1-C_6 \text{ alquilo})$. En realizaciones, R^7 es $-COCH(CH_3)_2$.
- 35

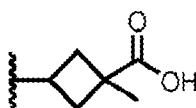
En realizaciones, R^7 es $-CH_2OH$.



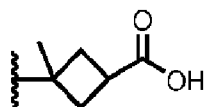
En realizaciones, R^7 es



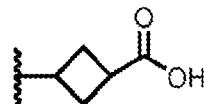
- 40 En realizaciones, R^7 es



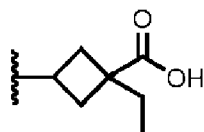
En realizaciones, R^7 es



En realizaciones, R^7 es



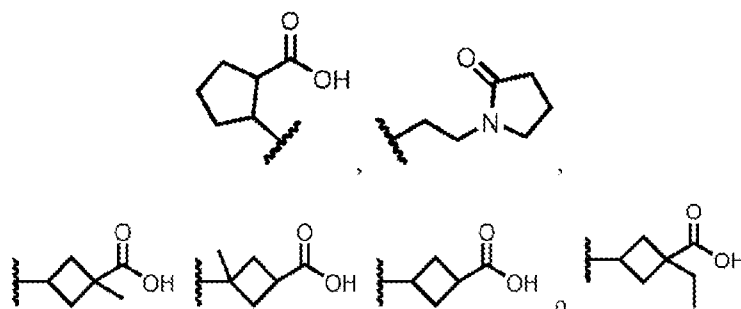
En realizaciones, R^7 es



5

En realizaciones, R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2SO_2NH_2$, $-(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3CONH_2$, $-(CH_2)_3CON(H)Me$, $-(CH_2)_3CON(Me)_2$, $-(CH_2)_2SO_2Me$, $-(CH_2)_3SO_2Me$, $-CH_2CH(OH)Me$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SO_2(N\text{-morfolinilo})$, $-(CH_2)_2NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R y S), $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-CH_2\text{-(2-imidazoilo)}$, $-CH_2\text{-(4-imidazoilo)}$, $-CH_2\text{-(3-pirazoilo)}$, 4-tetrahidropiranilo, 3-oxetanilo, $-(CH_2)_2NHCO_2Me$, $-(CH_2)_3NHCO_2Me$, $-CH_2OH$,

15



En realizaciones, R^7 es aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolinilo, tetrahidrofuranilo, tianilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidropiranilo, tianilo o ditianilo sustituidos o no sustituidos. En realizaciones, R^7 es fenilo, tiofuranilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazinilo o 1,2,4-triazinilo) sustituidos o no sustituidos. En realizaciones, R^7 es indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, indolizínilo, pirrolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridopirazinilo, pteridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo o carbazolilo sustituidos o no sustituidos.

20

25

En realizaciones, R^7 es aziridinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es oxiranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tiiranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es azetidínilo sustituido. En realizaciones, R^7 es oxetanilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tietanilo sustituido. En realizaciones, R^7 es pirrolidinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es pirrolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es imidazolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es imidazolinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es pirazolinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tetrahidrofuranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tianilo sustituido. En realizaciones, R^7 es piperidinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es piperazinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es piranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es morfolinilo sustituido. En realizaciones, R^7 es 1,4-dioxanilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tetrahidropiranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tianilo sustituido. En realizaciones, R^7 es ditianilo sustituido.

30

35

En realizaciones, R^7 es fenilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tiofuranilo sustituido. En realizaciones, R^7 es imidazolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es pirazolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es triazolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es tetrazolilo sustituido. En realizaciones, R^7 es furanilo sustituido. En realizaciones, R^7 es

oxazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es isooxazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es oxadiazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es oxatriazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es tienilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es tiazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es isotiazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es piridinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirimidinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es piridazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es triazinilo sustituido (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazinilo o 1,2,4-triazinilo).

En realizaciones, R⁷ es indolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es bencimidazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es indazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es benzotriazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirrolopirimidinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es purinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es indolizínilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirrolopiriazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirrolopirimidinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es imidazopiridazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es imidazopiridinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es imidazopirimidinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es cinolinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es quinazolinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es quinoxalinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es ftalazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es piridopirazinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pteridinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirazolopiridinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es quinolinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es isoquinolinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es naftiridinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es carbazolilo sustituido.

En realizaciones, R⁷ es un aziridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un oxiranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tiiranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un azetidínilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un oxetanilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tietanilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirrolidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirrolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirazolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tetrahidrofuranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tianilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piperidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piperazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un morfolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un 1,4-dioxanilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tetrahidropiranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un ditianilo no sustituido.

En realizaciones, R⁷ es un fenilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tiofuranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un triazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tetrazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un furanilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un oxazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un isooxazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un oxadiazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un oxatriazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tienilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un tiazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un isotiazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirimidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piridazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un triazinilo no sustituido (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazinilo o 1,2,4-triazinilo).

En realizaciones, R⁷ es un indolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un bencimidazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un indazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un benzotriazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirrolopirimidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un purinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un indolizínilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirrolopiriazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirrolopirimidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazopiridazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazopiridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un imidazopirimidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un cinolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un quinazolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un quinoxalinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un ftalazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un piridopirazinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pteridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un pirazolopiridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un quinolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un isoquinolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un naftiridinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un carbazolilo no sustituido.

En realizaciones, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -SO_nR^{7A}, -SO_vNR^{7BR7C}, -NHC(O)NR^{7BR7C}, -NR^{7BR7C}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -OR^{7A}, -NR^{7BSO2R7A}, -NR^{7BC}(O)R^{7D}, -NR^{7BC}(O)OR^{7D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁷ es -OR^{7A}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -SO_nR^{7A}, -SO_vNR^{7BR7C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -NHC(O)OH, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CH₂CH₃, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -F, -OH, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -

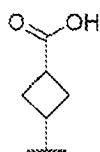
(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₃C(O)NH₂, -CH₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₃NHSO₂CF₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NHSO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂SO₂NH₂ o -(CH₂)₂SO₂NH₂.

En realizaciones, R^7 es hidrógeno. En realizaciones, R^7 es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $NHC(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-F$. En realizaciones, R^7 es $-OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^7 es $-C(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2C(O)NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3C(O)NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$.

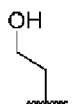
En realizaciones, R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -NHC(O)OH, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₃SO₂NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₃CONH₂, -(CH₂)₃CON(H)Me, -(CH₂)₃CON(Me)₂, -(CH₂)₂SO₂Me, -(CH₂)₃SO₂Me, -CH₂CH(OH)Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂CO₂H, -(CH₂)₃CO₂H, -(CH₂)₂SO₂NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂SO₂-(N-morfolinilo), -(CH₂)₂NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₂NHCOCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH(CO₂CH₂CH(OH)R y S), -CH(CH₃)(CH₂)₂OH, -CH₂-(2-imidazolio), -CH₂-(4-imidazolio), -CH₂-(3-pirazolio), 4-tetrahidropiraniolo, 3-oxetanilo, -(CH₂)₃NHCO₂Me, o -(CH₂)₃NHCO₂Me.

En realizaciones, R^7 es hidrógeno. En realizaciones, R^7 es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHC(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-NHSO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2NH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CONH_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CON(H)Me$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CON(Me)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3SO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH(OH)Me$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3CO_2H$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2SO_2(N\text{-morfolinilo})$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCOCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHCOCH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHSO_2NHCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R y S). En realizaciones, R^7 es $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2\text{-(2-imidazoilo)}$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2\text{-(4-imidazoilo)}$. En realizaciones, R^7 es $-CH_2\text{-(3-pirazoilo)}$. En realizaciones, R^7 es 4-tetrahidropiraniolo. En realizaciones, R^7 es 3-oxetanilo. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_2NHCO_2Me$. En realizaciones, R^7 es $-(CH_2)_3NHCO_2Me$.

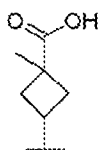
En realizaciones, R⁷ es C₁-C₆ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₁-C₆ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ C₁-C₆ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₂-C₆ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₂-C₆ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₂-C₆ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₁ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₁ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₁ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₂ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₂ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₂ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₃ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₃ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₄ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₄ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es C₅ alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₅ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es C₅ alquilo no



En realizaciones, R⁷ es

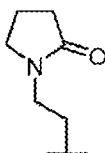


En realizaciones, R⁷ es

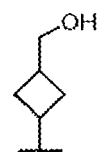


5

En realizaciones, R⁷ es

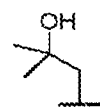


En realizaciones, R⁷ es

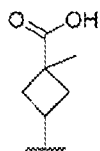


10

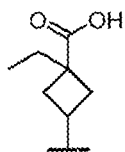
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

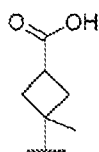


En realizaciones, R⁷ es

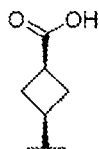


15

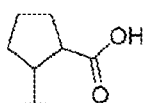
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

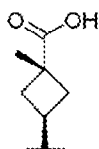


En realizaciones, R⁷ es

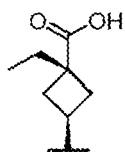


5

En realizaciones, R⁷ es

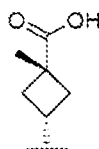


En realizaciones, R⁷ es

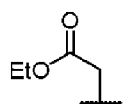


10

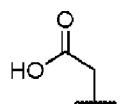
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

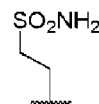


En realizaciones, R⁷ es

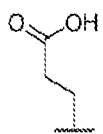


15

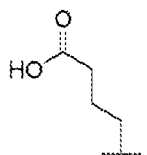
En realizaciones, R⁷ es



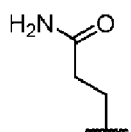
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es,

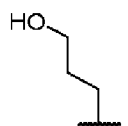


En realizaciones, R⁷ es

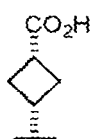


5

En realizaciones, R⁷ es

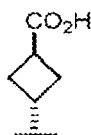


En realizaciones, R⁷ es

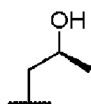


10

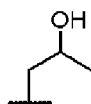
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

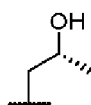


En realizaciones, R⁷ es

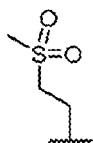


15

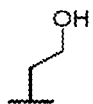
En realizaciones, R⁷ es



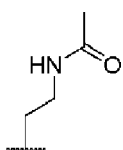
En realizaciones, R⁷ es,



En realizaciones, R⁷ es

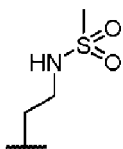


En realizaciones, R⁷ es

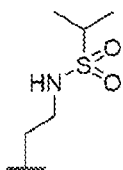


5

En realizaciones, R⁷ es,

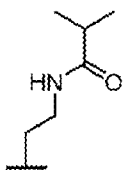


En realizaciones, R⁷ es

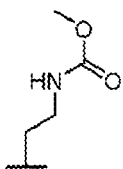


10

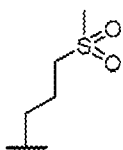
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

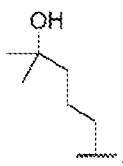


En realizaciones, R⁷ es

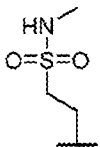


15

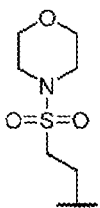
En realizaciones, R⁷ es,



En realizaciones, R⁷ es

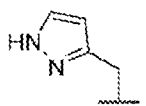


En realizaciones, R⁷ es,

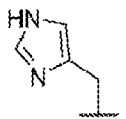


5

En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

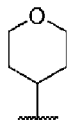


10

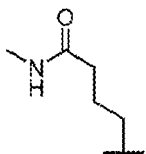
En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R⁷ es

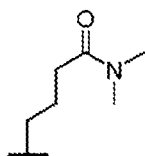


15

En realizaciones, R⁷ es



En realizaciones, R^7 es

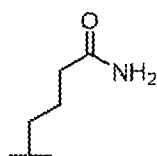


En realizaciones, R^7 es

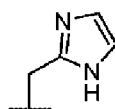


5

En realizaciones, R^7 es,

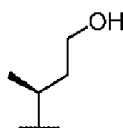


En realizaciones, R^7 es

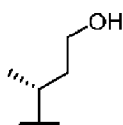


10

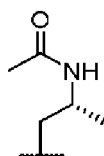
En realizaciones, R^7 es



En realizaciones, R^7 es

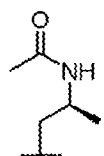


En realizaciones, R^7 es

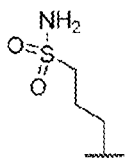


15

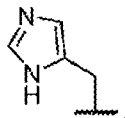
En realizaciones, R^7 es,



En realizaciones, R^7 es



En realizaciones, R⁷ es



- En realizaciones, R⁷ es oxo. En realizaciones, R⁷ es -CH₃. En realizaciones, R⁷ es -COOH. En realizaciones, R⁷ es -NHC(O)NH₂. En realizaciones, R⁷ es -OH. En realizaciones, R⁷ es -NH₂. En realizaciones, R⁷ es -CONH₂. En realizaciones, R⁷ es -NHC(O)OH. En realizaciones, R⁷ es -SO₂CH₃. En realizaciones, R⁷ es -NHSO₂CH₃. En realizaciones, R⁷ es -SO₂CH₂CH₃. En realizaciones, R⁷ es -SO₂R²⁹. En realizaciones, R⁷ es -SO₂CH(CH₃)₂. En realizaciones, R⁷ es -COOEt. En realizaciones, R⁷ es -NHCOCH₃. En realizaciones, R⁷ es -NHSO₂CH(CH₃)₂. En realizaciones, R⁷ es -NHCOCH(CH₃)₂. En realizaciones, R⁷ es -NHCOOCH₃. En realizaciones, R⁷ es -SO₂NHCH₃. En realizaciones, R⁷ es -CONHCH₃. En realizaciones, R⁷ es -CON(CH₃)₂. En realizaciones, R⁷ es -SO₂NH₂. En realizaciones, R⁷ es morfolinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es imidazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es tianilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es tetrahidropiranilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirazolilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es pirrolidinilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-morfolinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-imidazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-tianilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-tetrahidropiranilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-pirazolilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-pirrolidinilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es -CH₃. En realizaciones, R⁷ es metilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es etilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es propilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es n-propilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es isopropilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es butilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es n-butilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es isobutilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es tert-butilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es pentilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es n-pentilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es hexilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es heptilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-metilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-etilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-propilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-n-propilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-isopropilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-butilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-n-butilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-isobutilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-tert-butilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-pentilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-n-pentilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-hexilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heptilo sustituido.

- En realizaciones, R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹, fenilo, -F, -OH, CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₃C(O)NH₂, -CH₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₃NHSO₂CF₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NHSO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂SO₂NH₂, o -(CH₂)₂SO₂NH₂.

- En realizaciones, R⁷ es alquilo sustituido o no sustituido con R²⁹ (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁷ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁷ es un C₁-C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₁-C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₁-C₂ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-C₁-C₄ alquilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₁-C₃ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-C₁-C₂ alquilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₄ alquilo sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es un C₃ alquilo sustituido con R²⁹.

- En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁷ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- En realizaciones, R⁷ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁹ (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁷ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁷ es un C₃-C₆ cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₃-C₅ cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₃-C₄ cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un C₄ cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, R⁷ es un

R²⁹-C₃-C₆ cicloalquilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-C₃-C₅ cicloalquilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-C₃-C₄ cicloalquilo sustituido. En realizaciones, R⁷ es un R²⁹-C₄ cicloalquilo sustituido.

En realizaciones, R⁷ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁹ (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁷ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heterocicloalquilo sustituido de 5 a 6 miembros. En realizaciones, R⁷ es heterocicloalquilo de 5 miembros sustituido con R²⁹. En realizaciones, R⁷ es heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con R²⁹.

En realizaciones, R⁷ es arilo sustituido o no sustituido con R²⁹ (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁷ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R⁷ es heteroarilo sustituido o no sustituido con R²⁹ (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁷ es R²⁹-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁷ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es halógeno, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -N₃, -SO_nR^{8A}, -SO_vNR^{8BR}^{8C}, -NHN^{8BR}^{8C}, -ONR^{8BR}^{8C}, -NHC(O)NHN^{8BR}^{8C}, -NHC(O)NR^{8BR}^{8C}, -N(O)_m, -NR^{8BR}^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8BR}^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, -OCH₂X^{8.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁸ es hidrógeno.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es halógeno, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -N₃, -SO_nR^{8A}, -SO_vNR^{8BR}^{8C}, -NHN^{8BR}^{8C}, -ONR^{8BR}^{8C}, -NHC(O)NHN^{8BR}^{8C}, -NHC(O)NR^{8BR}^{8C}, -N(O)_m, -NR^{8BR}^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8BR}^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, -OCH₂X^{8.1}, R³²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R³²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R³²-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R³²-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R³²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R³²-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es R³²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R⁸ es R³²-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R⁸ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es R³²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R⁸ es R³²-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R⁸ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es R³²-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R⁸ es R³²-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R⁸ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es R³²-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R⁸ es R³²-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R⁸ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R⁸ es R³²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R⁸ es R³²-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R⁸ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^8 es R^{32} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^8 es R^{32} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^8 es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^9 es halógeno, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n9}R^{9A}$, $-SO_{v9}NR^{9BR^{9C}}$, $-NHNR^{9BR^{9C}}$, $-ONR^{9BR^{9C}}$, $-NHC(O)NHNR^{9BR^{9C}}$, $-NHC(O)NR^{9BR^{9C}}$, $-N(O)_{m9}$, $-NR^{9BR^{9C}}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9BR^{9C}}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9BSO_2}R^{9A}$, $-NR^{9BC}(O)R^{9D}$, $-NR^{9BC}(O)OR^{9D}$, $-NR^{9BOR^{9D}}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, $-OCH_2X^{9.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es hidrógeno.

En realizaciones, R^9 es halógeno, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n9}R^{9A}$, $-SO_{v9}NR^{9BR^{9C}}$, $-NHNR^{9BR^{9C}}$, $-ONR^{9BR^{9C}}$, $-NHC(O)NHNR^{9BR^{9C}}$, $-NHC(O)NR^{9BR^{9C}}$, $-N(O)_{m9}$, $-NR^{9BR^{9C}}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9BR^{9C}}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9BSO_2}R^{9A}$, $-NR^{9BC}(O)R^{9D}$, $-NR^{9BC}(O)OR^{9D}$, $-NR^{9BOR^{9D}}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, $-OCH_2X^{9.1}$, R^{35} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{35} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{35} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{35} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{35} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{35} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^9 es R^{35} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^9 es R^{35} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^9 es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

En realizaciones, R^9 es R^{35} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^9 es R^{35} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^9 es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

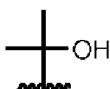
En realizaciones, R^9 es R^{35} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^9 es R^{35} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^9 es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, R^9 es R^{35} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^9 es R^{35} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^9 es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

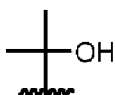
En realizaciones, R^9 es R^{35} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^9 es R^{35} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^9 es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^9 es R^{35} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^9 es R^{35} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^9 es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^9 es hidrógeno, $-CN$, halógeno, $-CF_3$, $-COOH$, $-COOCH_2CH_3$,



$-CH_3$. En realizaciones, R^9 es hidrógeno. En realizaciones, R^9 es $-CN$. En realizaciones, R^9 es halógeno. En realizaciones, R^9 es $-F$. En realizaciones, R^9 es $-Cl$. En realizaciones, R^9 es $-Br$. En realizaciones, R^9 es $-I$. En realizaciones, R^9 es $-CF_3$. En realizaciones, R^9 es $-COOH$. En realizaciones, R^9 es $-COOCH_2CH_3$. En realizaciones, R^9 es $-CH_3$. En realizaciones, R^9 es $-CHCH_2CH_2OH$. En realizaciones, R^9 es



En realizaciones, R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido. En realizaciones, R^9 es alquilo C_1 - C_4 no sustituido.

En realizaciones, R^9 es halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones, R^9 es R^{35} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^9 es R^{35} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^9 es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

En realizaciones, R^9 es R^{35} -metilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_2 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_3 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_4 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_5 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_6 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_7 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_8 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} -metilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_2 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_3 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_4 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_5 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_6 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_7 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es R^{35} - C_8 alquilo sustituido. En realizaciones, R^9 es un metilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_2 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_3 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_4 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_5 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_6 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_7 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^9 es un C_8 alquilo no sustituido.

En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es hidrógeno- $CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, o alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es hidrógeno. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es $-CX^{9.1}_3$. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es $-CHX^{9.1}_2$. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es $-CH_2X^{9.1}$. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es $-CN$. En realizaciones, X^2 es CR^9 ; y R^9 es alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^9 es hidrógeno, $-CF_3$, o metilo no sustituido.

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo C_5 - C_7 sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo C_5 - C_7 sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo C_5 - C_7 no sustituido.

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido de 5 a 7 miembros. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo no sustituido de 5 a 7 miembros.

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un fenilo sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un fenilo no sustituido.

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo sustituido de 5 a 7 miembros. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo de 5 a 7 miembros no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo sustituido de 5 a 6 miembros. En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido.

En realizaciones, R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10}

En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros no sustituido.

5 En realizaciones, el Anillo A es un fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un fenilo sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un fenilo no sustituido.

En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un unheteroarilo de 5 a 7 miembros sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido.

10 En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un fenilo no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un C_5 cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un C_6 cicloalquilo no sustituido. En realizaciones, el Anillo A es un tienilo no sustituido.

15 En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, el Anillo A es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

20 En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

30 En realizaciones, el Anillo A es un arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, el Anillo A es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, el Anillo A es un arilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, el Anillo A es un arilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, el Anillo A es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

35 En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo sustituido con R^{20} (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

40 En realizaciones, el Anillo A es aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolinilo, tetrahydrofuranilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydro-2H-piranilo, tianilo o ditianilo sustituidos (por ejemplo, R^{20} -sustituido) o no sustituidos. En realizaciones, el Anillo A es fenilo, tiofuranilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazinilo o 1,2,4-triazinilo) sustituidos (por ejemplo, R^{20} -sustituido) o no sustituidos. En realizaciones, el Anillo A es indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopirimidinilo, purinilo, indolizino, pirrolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridopirazinilo, pteridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo o carbazolilo sustituidos (por ejemplo, R^{20} -sustituido) o no sustituidos.

- [illegible]

C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 5 En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un R³⁵-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un R³⁵-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 15 En realizaciones, R¹⁰ es halógeno, -CX^{10.1,3}, -CHX^{10.1,2}, -CH₂X^{10.1}, -CN, -N₃, -SO_{n10}R^{10A}, -SO_{v10}NR^{10BR10C}, -NHN^{10BR10C}, -ONR^{10BR10C}, -NHC(O)NHN^{10BR10C}, -NHC(O)NR^{10BR10C}, -N(O)_{m10}, -NR^{10BR10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10BR10C}, -OR^{10A}, -NR^{10BSO2R10A}, -NR^{10BC(O)R10D}, -NR^{10BC(O)OR10D}, -NR^{10BOR10D}, -OCX^{10.1,3}, -OCHX^{10.1,2}, -OCH₂X^{10.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno.

- 20 En realizaciones, R¹⁰ es halógeno, -CX^{10.1,3}, -CHX^{10.1,2}, -CH₂X^{10.1}, -CN, -N₃, -SO_{n10}R^{10A}, -SO_{v10}NR^{10BR10C}, -NHN^{10BR10C}, -ONR^{10BR10C}, -NHC(O)NHN^{10BR10C}, -NHC(O)NR^{10BR10C}, -N(O)_{m10}, -NR^{10BR10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10BR10C}, -OR^{10A}, -NR^{10BSO2R10A}, -NR^{10BC(O)R10D}, -NR^{10BC(O)OR10D}, -NR^{10BOR10D}, -OCX^{10.1,3}, -OCHX^{10.1,2}, -OCH₂X^{10.1}, R³⁸-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R³⁸-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R³⁸-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R³⁸-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R³⁸-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R³⁸-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 30 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁰ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

- 35 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

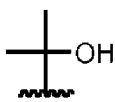
- 40 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹⁰ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

- 45 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

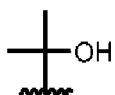
- 50 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁰ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

- 55 En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁰ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno, -CN, halógeno, -CF₃, -COOH, -COOCH₂CH₃,



-CH₃. En realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno. En realizaciones, R¹⁰ es -CN. En realizaciones, R¹⁰ es halógeno. En realizaciones, R¹⁰ es -F. En realizaciones, R¹⁰ es -Cl. En realizaciones, R¹⁰ es -Br. En realizaciones, R¹⁰ es -I. En realizaciones, R¹⁰ es -CF₃. En realizaciones, R¹⁰ es -COOH. En realizaciones, R¹⁰ es -COOCH₂CH₃. En realizaciones, R¹⁰ es -CH₃. En realizaciones, R¹⁰ es -CHCH₂CH₂OH. En realizaciones, R¹⁰ es



En realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ no sustituido.

En realizaciones, R¹⁰ es halógeno, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -N₃, -SO₂CH₃, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es halógeno, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -N₃, -SO₂CH₃, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁰ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-metilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₂ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₃ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₄ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₅ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₆ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₇ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₈ alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-metilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₂ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₃ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₄ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₅ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₆ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₇ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es R³⁸-C₈ alquilo sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un metilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₂ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₃ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₄ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₅ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₆ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₇ alquilo no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es un C₈ alquilo no sustituido.

En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es hidrógeno, -CX^{10.1,3}, -CHX^{10.1,2}, -CH₂X^{10.1}, -CN, o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es hidrógeno. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es -CX^{10.1,3}. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es -CHX^{10.1,2}. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es -CH₂X^{10.1}. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es -CN. En realizaciones, X³ es CR¹⁰, y R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno o -CN.

En realizaciones, L⁷ es un enlace -O-, -S-, -NR^{7.2B}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilenos, C₁-C₆ alquilenos, o C₁-C₄ alquilenos), heteroalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilenos de 2 a 8 miembros, heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, o heteroalquilenos de 2 a 4 miembros), cicloalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilenos, C₃-C₆ cicloalquilenos, o C₅-C₆ cicloalquilenos), heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilenos de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilenos de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros), arilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilenos, C₁₀ arilenos, o fenilenos), o heteroarilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilenos de 5 a 10 miembros, heteroarilenos de 5 a 9 miembros, o heteroarilenos de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, L⁷ es un enlace -O-, -S-, -NR^{7.2B}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, R⁴¹-alquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilenos, C₁-C₆ alquilenos, o C₁-C₄ alquilenos), R⁴¹-heteroalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilenos de 2 a 8 miembros, heteroalquilenos de 2 a 6 miembros, o heteroalquilenos de 2 a 4 miembros), R⁴¹-cicloalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilenos, C₃-C₆ cicloalquilenos, o C₅-C₆ cicloalquilenos), R⁴¹-heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilenos de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilenos de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros), R⁴¹-arilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilenos, C₁₀ arilenos, o fenilenos), o R⁴¹-heteroarilenos sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilenos de 5 a 10 miembros, heteroarilenos de 5 a 9 miembros, o heteroarilenos de 5 a 6 miembros). En realizaciones, L⁷ es un enlace. En realizaciones, L⁷ es un enlace -O-, -S-, -NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, R⁴¹-alquilenos



En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es



5

En realizaciones, L^7 es

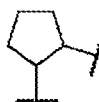


En realizaciones, L^7 es



10

En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es



15

En realizaciones, L^7 es



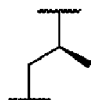
En realizaciones, L^7 es $-\text{CH}_2-$. En realizaciones, L^7 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es

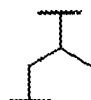


En realizaciones, L^7 es,



5

En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es

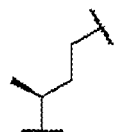


10

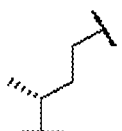
En realizaciones, L^7 es



En realizaciones, L^7 es

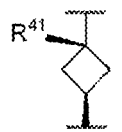


En realizaciones, L^7 es



15

En realizaciones, L^7 es



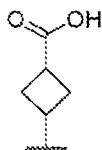
20

En realizaciones, L^7 es metileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es etileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es propileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es n-propileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es isopropileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es butileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es n-butileno no

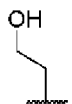
sustituido. En realizaciones, L^7 es isobutileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es tert-butileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es pentileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es n-pentileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es hexileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es heptileno no sustituido. En realizaciones, L^7 es metileno sustituido. En realizaciones, L^7 es etileno sustituido. En realizaciones, L^7 es propileno sustituido.

- 5 En realizaciones, L^7 es n-propileno sustituido. En realizaciones, L^7 es isopropileno sustituido. En realizaciones, L^7 es butileno sustituido. En realizaciones, L^7 es n-butileno sustituido. En realizaciones, L^7 es isobutileno sustituido. En realizaciones, L^7 es tert-butileno sustituido. En realizaciones, L^7 es pentileno sustituido. En realizaciones, L^7 es n-pentileno sustituido. En realizaciones, L^7 es hexileno sustituido. En realizaciones, L^7 es heptileno sustituido.
- 10 En realizaciones, $-L^7-R^7$ es ciclobutilo sustituido con ácido carboxílico, ciclopentilo sustituido con ácido carboxílico o etilo sustituido con hidroxilo; todos opcionalmente sustituidos además con alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo).

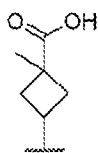
En realizaciones, $-L^7-R^7$ es



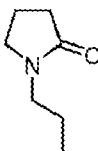
- 15 En realizaciones, $-L^7-R^7$ es



En realizaciones, $-L^7-R^7$ es

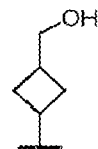


En realizaciones, $-L^7-R^7$ es

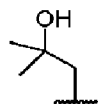


20

En realizaciones, $-L^7-R^7$ es

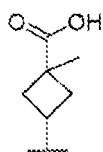


En realizaciones, $-L^7-R^7$ es

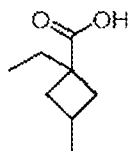


25

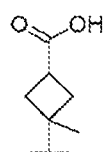
En realizaciones, $-L^7-R^7$ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

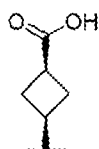


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

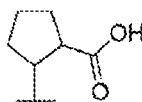


5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

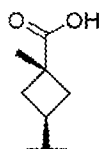


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

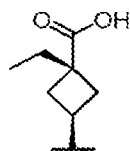


10

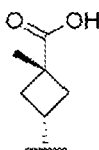
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

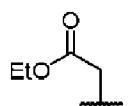


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

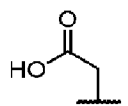


15

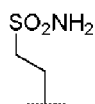
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

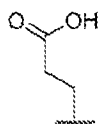


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

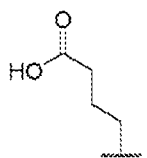


5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

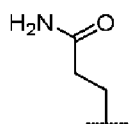


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

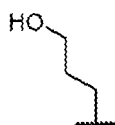


10

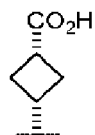
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

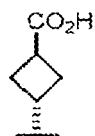


. En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

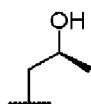


15

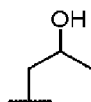
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



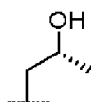
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

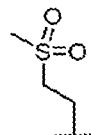


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

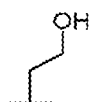


5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

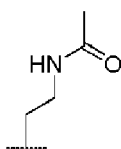


. En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

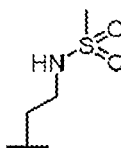


10

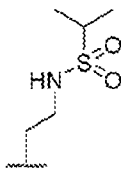
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

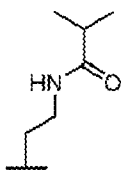


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

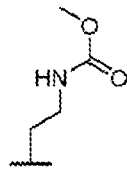


15

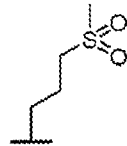
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



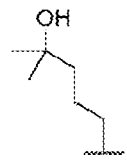
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

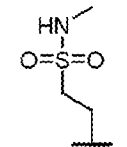


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

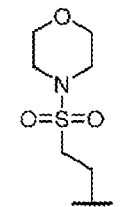


5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

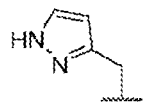


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

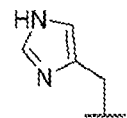


10

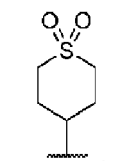
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

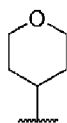


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

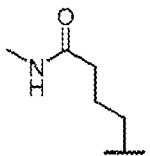


15

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

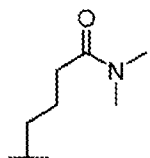


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

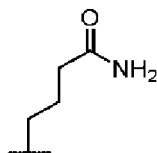


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

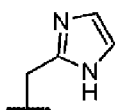


10

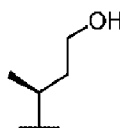
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

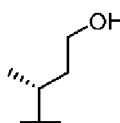


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es

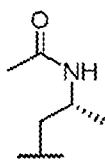


15

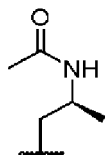
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



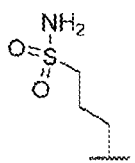
En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, -L⁷-R⁷ es,

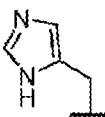


En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



5

En realizaciones, -L⁷-R⁷ es



En realizaciones, R^{1A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{11A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{11A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{11A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{11A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{11A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{11A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{2A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{14A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{14A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{14A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{14A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{14A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{14A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{3A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{17A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{17A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{17A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{17A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.2A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{17.2A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17.2A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17.2A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{17.2A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{17.2A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{17.2A}-heteroarilo

o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{35A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{10A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{38A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{38A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{38A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{38A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{38A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{38A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{44A} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{45A}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{45A}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{45A}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{45A}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{45A}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{45A}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{1B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{11B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{11B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{11B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{11B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{11B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{11B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{1B} y R^{1C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{11B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{11B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{2B} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{14B} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{14B} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{14B} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{14B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{14B} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{14B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sutituyentes R^{2B} y R^{2C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{14B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{14B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{3B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{17B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{17B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{17B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{17B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{3B} y R^{3C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{17B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{17B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.2B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{17.2B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17.2B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17.2B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo,

En realizaciones, R^{7B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{29B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{29B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{29B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{29B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{29B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{29B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{7B} y R^{7C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{29B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{29B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{8B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{32B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{32B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{32B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{32B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{32B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{32B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Los sustituyentes R^{8B} y R^{8C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{32B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{32B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{9B} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{35B} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{35B} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{35B} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{35B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{35B} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{35B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{9B} y R^{9C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{35B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{35B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{10B} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{38B} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{38B} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{38B} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{38B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{38B} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{38B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{10B} y R^{10C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{38B} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{38B} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{44B} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{45B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{45B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{45B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{45B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{45B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{45B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{44B} y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{45B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8

miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{45B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{1C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{11C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{11C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{11C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{11C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{11C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{11C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{1B} y R^{1C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{11C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{11C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{2C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{14C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{14C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{14C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{14C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{14C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{14C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{2B} y R^{2C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{14C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{14C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

30 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{3C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{17C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo),
35 R^{17C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{17C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{17C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Los sustituyentes R^{3B} y R^{3C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{17C}-
40 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{17C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{3,2C}$ es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, $R^{17,2C}$ -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), $R^{17,2C}$ -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), $R^{17,2C}$ -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), $R^{17,2C}$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), $R^{17,2C}$ -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o $R^{17,2C}$ -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, Los sustituyentes $R^{3,2B}$ y $R^{3,2C}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un $R^{17,2C}$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o $R^{17,2C}$ -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{3.3C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃-COOH, - CONH₂, R^{17.3C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{17.3C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{17.3C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{17.3C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6

miembros), R^{17,3C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{17,3C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{3,3B} y R^{3,3C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{17,3C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{17,3C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{4C} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{20C} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{20C} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{20C} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{20C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{20C} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{20C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{4B} y R^{4C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{20C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{20C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{5C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{23C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{23C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{23C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{23C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{23C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{23C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Los sustituyentes R^{5B} y R^{5C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{23C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{23C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{6C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{26C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{26C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{26C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{26C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{26C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{26C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Los sustituyentes R^{6B} y R^{6C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{26C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{26C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{7C} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{29C} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{29C} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{29C} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{29C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{29C} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{29C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{7B} y R^{7C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{29C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{29C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{8C} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{32C}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{32C}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{32C}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{32C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{32C}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{32C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Los sustituyentes R^{8B} y R^{8C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{32C}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{32C}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{9C} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{35C} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{35C} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{35C} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{35C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{35C} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{35C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{9B} y R^{9C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{35C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{35C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{10C} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{38C} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{38C} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{38C} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{38C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{38C} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{38C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{10B} y R^{10C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{38C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{38C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{44C} es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, R^{45C} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{45C} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{45C} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{45C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{45C} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{45C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, los sustituyentes R^{44B} y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un R^{45C} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros) o R^{45C} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{1D} es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, R^{11D}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{11D}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{11D}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{11D}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{11D}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{11D}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{7.2B}$ es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3-COOH$, $-CONH_2$, $R^{41.2B}$ -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo), $R^{41.2B}$ -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), $R^{41.2B}$ -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo), $R^{41.2B}$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), $R^{41.2B}$ -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o $R^{41.2B}$ -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{7.2B}$ es hidrógeno.

10 R^{11} es independientemente oxo,

halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃-CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, OCB₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R¹²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R¹²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R¹²-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R¹²-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R¹²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R¹²-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹¹ es R¹²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹¹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

25 En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹¹ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

30 En realizaciones, R¹¹ es R¹²-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹¹ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

35 En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹¹ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

40 En realizaciones, R¹¹ es R¹²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹¹ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹¹ es R¹²-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹¹ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R¹² es independientemente oxo,

50 halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -
NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₃H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃,
OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCH₂Cl, -OCHF₂, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R¹³-alquilo sustituido
o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R¹³-heteroalquilo sustituido o no
sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2
a 4 miembros), R¹³-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o
55 C₅-C₆ cicloalquilo), R¹³-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8
miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R¹³-arilo sustituido o
no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R¹³-heteroarilo sustituido o no sustituido (por
ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{12} es R^{13} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{12} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 5 En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{12} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 10 En realizaciones, R^{12} es R^{13} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{12} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

- 15 En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{12} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

- 20 En realizaciones, R^{12} es R^{13} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{12} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{12} es R^{13} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{12} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 25 R^{14} es independientemente oxo,
- 30 halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-S O_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OC I_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{15} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{15} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{15} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{15} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{15} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{15} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 40 En realizaciones, R^{14} es R^{15} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{14} es R^{15} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{14} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 45 En realizaciones, R^{14} es R^{15} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{14} es R^{15} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{14} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 50 En realizaciones, R^{14} es R^{15} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{14} es R^{15} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{14} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

- 55 En realizaciones, R^{14} es R^{15} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{14} es R^{15} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{14} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R¹⁴ es R¹⁵-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁴ es R¹⁵-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁴ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

- 5 En realizaciones, R¹⁴ es R¹⁵-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁴ es R¹⁵-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁴ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R¹⁵ es independientemente oxo,

- 10 halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OC I₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R¹⁶-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R¹⁶-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R¹⁶-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R¹⁶-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R¹⁶-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R¹⁶-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).
- 15 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R¹⁵ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

- 25 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 30 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R¹⁵ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

- 35 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

- 40 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R¹⁵ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

- 45 En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es R¹⁶-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R¹⁵ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es independientemente oxo,

- 50 halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OC I₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R¹⁸-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R¹⁸-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R¹⁸-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R¹⁸-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R¹⁸-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R¹⁸-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).
- 55

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R¹⁷ es R¹⁸-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R¹⁷ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

- 5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R¹⁷ es R¹⁸-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R¹⁷ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R¹⁷ es R¹⁸-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R¹⁷ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

- 15 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R¹⁷ es R¹⁸-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R¹⁷ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

- 20 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R¹⁷ es R¹⁸-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R¹⁷ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

- 25 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁷ es R¹⁸-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R¹⁷ es R¹⁸-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R¹⁷ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 30 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OC I₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R¹⁹-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R¹⁹-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R¹⁹-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R¹⁹-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R¹⁹-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R¹⁹-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 40 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R¹⁸ es R¹⁹-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R¹⁸ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

- 45 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R¹⁸ es R¹⁹-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R¹⁸ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 50 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R¹⁸ es R¹⁹-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R¹⁸ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R¹⁸ es R¹⁹-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R¹⁸ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R¹⁸ es R¹⁹-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R¹⁸ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R¹⁸ es R¹⁹-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R¹⁸ es R¹⁹-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R¹⁸ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{17.2} es independientemente oxo,

halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OC I₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R^{18.2}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{18.2}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{18.2}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{18.2}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{18.2}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{18.2}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{17.2} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{17.2} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{17.2} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es R^{18.2}-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.2} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{18.2} es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R^{19.2}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄

5

10

15

20

25

30

35

35

40

50

55

55

cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{17.3} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.3} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{17.3} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.3} es R^{18.3}-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{17.3} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{18.3} es independientemente oxo,

halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OC I₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R^{19.3}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{19.3}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{19.3}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{19.3}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{19.3}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{19.3}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{18.3} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{18.3} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{18.3} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es R^{19.3}-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{18.3} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R²⁰ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -

- [illegible]

cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R²¹ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R²¹ es R²²-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²¹ es R²²-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²¹ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R²¹ es R²²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R²¹ es R²²-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R²¹ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R²¹ es R²²-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²¹ es R²²-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²¹ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN,

-OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R²⁴-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R²⁴-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R²⁴-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R²⁴-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R²⁴-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R²⁴-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R²³ es R²⁴-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). R²³ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R²³ es R²⁴-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R²³ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R²³ es R²⁴-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). R²³ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R²³ es R²⁴-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R²³ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R²³ es R²⁴-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). R²³ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R²³ es R²⁴-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R²³ es R²⁴-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R²³ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

- 5 $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{25} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo), R^{25} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{25} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo), R^{25} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{25} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{25} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 15 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo). R^{24} es R^{25} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo). R^{24} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo).

- 20 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{24} es R^{25} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{24} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 25 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo). R^{24} es R^{25} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo). R^{24} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo).

- 30 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{24} es R^{25} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{24} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{24} es R^{25} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{24} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

- 40 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{24} es R^{25} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{24} es R^{25} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{24} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 45 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

- 50 $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{27} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_4 alquilo), R^{27} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{27} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3-C_8 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_5-C_6 cicloalquilo), R^{27} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{27} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6-C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{27} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{26} es R^{27} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{26} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{26} es R^{27} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{26} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{26} es R^{27} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{26} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

- 15 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{26} es R^{27} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{26} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

- 20 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{26} es R^{27} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{26} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

- 25 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{26} es R^{27} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{26} es R^{27} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{26} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 30 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

- 35 $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{28} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{28} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{28} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{28} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{28} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{28} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

- 40 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{27} es R^{28} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{27} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 45 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{27} es R^{28} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{27} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 50 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{27} es R^{28} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{27} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{27} es R^{28} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{27} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{27} es R^{28} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{27} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{27} es R^{28} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{27} es R^{28} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{27} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{29} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{30} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{30} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{30} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{30} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{30} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{30} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{29} es oxo. En realizaciones, R^{29} es $-CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-COOH$. En realizaciones, R^{29} es $-NHC(O)NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-OH$. En realizaciones, R^{29} es $-NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-CONH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-NHC(O)OH$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-NH_2SO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2R^{30}$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-COOEt$. En realizaciones, R^{29} es $-NHCOCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-NH_2SO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-NHCOCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-NHCOOCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-CONHCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-CON(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-SO_2NH_2$.

En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3COOH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2COOH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)COOH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2CONH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3CONH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^{29} es ciclobutilo sustituido. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2CH(CH_3)OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_4OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2CH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3SO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)H$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2C(O)OCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3SO_2NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_1SO_2NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)CH(CH_3)_2$.

En realizaciones, R^{29} es hidrógeno. En realizaciones, R^{29} es R^{30} -alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{29} es fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3SO_2NH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2CONH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3CONH_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3CON(H)Me$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3CON(Me)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2Me$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3SO_2Me$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2CH(OH)Me$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2CO_2H$. En realizaciones, R^{29} es $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3CO_2H$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2SO_2$ -*(N-morfolinilo)*. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHCOCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHC(O)OCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_3NHCOCH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$. En realizaciones, R^{29} es $-(CH_2)_2NHSO_2NHCH(CH_3)_2$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (*R* y *S*). En realizaciones, R^{29} es $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$. En realizaciones, R^{29} es $-CH_2$ -(2-imidazoilo). En realizaciones, R^{29} es $-CH_2$ -(4-imidazoilo). En realizaciones, R^{29} es $-CH_2$ -(3-pirazoilo). En

realizaciones, R²⁹ es 4-tetrahidropirano. En realizaciones, R²⁹ es 3-oxetano. En realizaciones, R²⁹ es -(CH₂)₂NHCO₂Me. En realizaciones, R²⁹ es -(CH₂)₃NHCO₂Me.

- En realizaciones, R²⁹ es -OH. En realizaciones, R²⁹ es -COOH. En realizaciones, R²⁹ es un pirrolidinilo sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo oxo-sustituido). En realizaciones, R²⁹ es oxo. En realizaciones, R²⁹ es -SO₂NH₂. En realizaciones, R²⁹ es -NH₂. En realizaciones, R²⁹ es -CH₃. En realizaciones, R²⁹ es -CH₂CH₃. En realizaciones, R²⁹ es -NHCOCH₃. En realizaciones, R²⁹ es -CONHCH₃. En realizaciones, R²⁹ es -NHSO₂CH₃. En realizaciones, R²⁹ es -NHSO₂CH₃. En realizaciones, R²⁹ es -NHSO₂CH₂CH₃. En realizaciones, R²⁹ es -NHSO₂(C₁-C₆ alquilo). En realizaciones, R²⁹ es -COCH(CH₃)₂.
- En realizaciones, R²⁹ es morfolinilo no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es imidazolilo no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es tianilo no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es tetrahidropirano no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es pirazolilo no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es pirrolidinilo no sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-morfolinilo sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-imidazolilo sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-tianilo sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-tetrahidropirano sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-pirazolilo sustituido. En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-pirrolidinilo sustituido. En realizaciones, R²⁹ es -CH₃.
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R²⁹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R²⁹ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R²⁹ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²⁹ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R²⁹ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).
- En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²⁹ es R³⁰-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R²⁹ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).
- R³⁰ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I-OCH₂F, R³¹-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R³¹-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R³¹-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R³¹-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R³¹-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R³¹-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R³⁰ es oxo. En realizaciones, R³⁰ es -CH₃. En realizaciones, R³⁰ es -COOH. En realizaciones, R³⁰ es -NHC(O)NH₂. En realizaciones, R³⁰ es -OH. En realizaciones, R³⁰ es -NH₂. En realizaciones, R³⁰ es -CONH₂. En realizaciones, R³⁰ es -NHC(O)OH. En realizaciones, R³⁰ es -SO₂CH₃. En realizaciones, R³⁰ es -NHSO₂CH₃. En realizaciones, R³⁰ es -SO₂CH₂CH₃. En realizaciones, R³⁰ es -SO₂R³¹. En realizaciones, R³⁰ es -SO₂CH(CH₃)₂. En realizaciones, R³⁰ es -COOEt. En realizaciones, R³⁰ es -NHCOCH₃. En realizaciones, R³⁰ es -NHSO₂CH(CH₃)₂. En realizaciones, R³⁰ es -NHCOCH(CH₃)₂. En realizaciones, R³⁰ es

- NHCOOCH_3 . En realizaciones, R^{30} es $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$. En realizaciones, R^{30} es $-\text{CONHCH}_3$. En realizaciones, R^{30} es $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$. En realizaciones, R^{30} es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. En realizaciones, R^{30} es $-\text{CH}_3$.

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -alquilo sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). En realizaciones, R^{30} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo).

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{30} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo). En realizaciones, R^{30} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo).

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{30} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -arilo sustituido (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{30} es un arilo no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{30} es R^{31} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{30} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es independientemente oxo, halógeno, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, R^{33} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo), R^{33} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{33} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo), R^{33} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{33} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{33} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). R^{32} es R^{33} -alquilo sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). R^{32} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{32} es R^{33} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{32} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo). R^{32} es R^{33} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo). R^{32} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, o $\text{C}_5\text{-C}_6$ cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{32} es R^{33} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{32} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{32} es R^{33} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{32} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{32} es R^{33} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{32} es R^{33} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{32} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

$-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{34} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{34} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{34} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{34} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{34} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{34} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{33} es R^{34} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). R^{33} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{33} es R^{34} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). R^{33} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{33} es R^{34} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). R^{33} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{33} es R^{34} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). R^{33} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{33} es R^{34} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). R^{33} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, R^{33} es R^{34} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{33} es R^{34} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). R^{33} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

5

15

20

25

30

35

40

45

50

55

55

En realizaciones, R^{36} es R^{37} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{36} es R^{37} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{36} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

- 5 En realizaciones, R^{36} es R^{37} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{36} es R^{37} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{36} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{36} es R^{37} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{36} es R^{37} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{36} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

- 15 En realizaciones, R^{36} es R^{37} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{36} es R^{37} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{36} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{38} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

- 20 $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{39} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{39} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{39} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{39} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{39} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{39} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).
- 25
- 30 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{38} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

- 35 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{38} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

- 40 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{38} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

- 45 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{38} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

- 50 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{38} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

- 55 En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{38} es R^{39} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{38} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R³⁹ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH,

-NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCL₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCL₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R⁴⁰-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R⁴⁰-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R⁴⁰-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R⁴⁰-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R⁴⁰-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R⁴⁰-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R³⁹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R³⁹ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R³⁹ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

25 En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R³⁹ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R³⁹ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

35 En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R³⁹ es R⁴⁰-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R³⁹ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R⁴¹ es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH,

40 -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂,
-NHOSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂,
OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R⁴²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo,
C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R⁴²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8
45 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R⁴²-cicloalquilo sustituido o no
sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R⁴²-heterocicloalquilo
sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6
miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R⁴²-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo,
C₁₀ arilo, o fenil), o R⁴²-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros,
heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

50 En realizaciones, R⁴¹ es R⁴²-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴¹ es R⁴²-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴¹ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R⁴¹ es R⁴²-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁴¹ es R⁴²-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o

heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{41} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{41} es R^{42} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{41} es R^{42} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{41} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, R^{41} es R^{42} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41} es R^{42} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{41} es R^{42} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{41} es R^{42} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{41} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{41} es R^{42} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41} es R^{42} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{41} es oxo. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_8 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_6 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} -alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_2 alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_8 alquilo sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_6 alquilo sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_4 alquilo sustituido. En realizaciones, R^{41} es R^{42} - C_1 - C_2 alquilo sustituido. En realizaciones, R^{41} es C_1 - C_8 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^{41} es C_1 - C_6 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^{41} es alquilo C_1 - C_4 no sustituido. En realizaciones, R^{41} es C_1 - C_2 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^{41} es metilo no sustituido. En realizaciones, R^{41} es etilo no sustituido.

R^{42} es independientemente oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

$-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, R^{43} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{43} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{43} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{43} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{43} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{43} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{42} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{42} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{42} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{42} es un heterocicloalquilo no

sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{42} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{42} es R^{43} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{42} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{44} es hidrógeno, $-CX^{44.1}_3$, $-CHX^{44.1}_2$, $-CH_2X^{44.1}$, $-SO_{n44}R^{44A}$, $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$, $-C(O)R^{44D}$, $-C(O)OR^{44D}$, $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$, R^{45} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{45} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{45} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{45} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{45} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o R^{45} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{44} es $-CN$. En realizaciones, R^{44} es $-C(O)NH_2$. En realizaciones, R^{44} es $-CF_3$. En realizaciones, R^{44} es $-CH_3$. En realizaciones, R^{44} es hidrógeno.

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{44} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, R^{44} es un etilo no sustituido. En realizaciones, R^{44} es un C_3 alquilo no sustituido. En realizaciones, R^{44} es un C_4 alquilo no sustituido.

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{44} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, R^{44} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{44} es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, R^{44} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{44} es R^{45} -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{44} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{45} es independientemente oxo,

halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-N_3$, R^{46} -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), R^{46} -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{46} -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), R^{46} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{46} -arilo sustituido o

no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R⁴⁶-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴⁵ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁴⁵ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁴⁵ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es R⁴⁶-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁵ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{46} es independientemente oxo,

halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -S O₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -N₃, R⁴⁷-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R⁴⁷-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R⁴⁷-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R⁴⁷-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R⁴⁷-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R⁴⁷-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R⁴⁶ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R⁴⁶ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo

de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

5 En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R⁴⁶ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es R⁴⁷-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R⁴⁶ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{41,2B} es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(O)H, NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R^{42,2B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{42,2B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{42,2B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{42,2B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), R^{42,2B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o R^{42,2B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-alquilo sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo). En realizaciones, R^{41.2B} es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo).

En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, R^{41.2B} es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo). En realizaciones, R^{41.2B} es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo).

En realizaciones, $R^{41,2B}$ es $R^{42,2B}$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{41,2B}$ es $R^{42,2B}$ -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{41,2B}$ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{41.2B} es R^{42.2B}-arilo sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil). En realizaciones, R^{41.2B} es un arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil).

En realizaciones, R^{41,2B} es R^{42,2B}-heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41,2B} es R^{42,2B}-heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, R^{41,2B} es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

R^{42.2B} es independientemente oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH,

-NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, R^{43,2B}-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), R^{43,2B}-heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), R^{43,2B}-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), R^{43,2B}-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros,

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), $R^{43.2B}$ -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o $R^{43.2B}$ -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -alquilo sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heteroalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heteroalquilo sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{41.2B}$ -cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -cicloalquilo sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heterocicloalquilo sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -arilo sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil).

En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es $R^{43.2B}$ -heteroarilo sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). En realizaciones, $R^{42.2B}$ es un heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

Also disclosed, R^{13} , R^{16} , R^{19} , $R^{19.2}$, $R^{19.3}$, R^{22} , R^{25} , R^{28} , R^{31} , R^{34} , R^{37} , R^{40} , R^{43} , $R^{43.2B}$, y R^{47} son independientemente hidrógeno, oxo, halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$,

$-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

Also disclosed, R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , R^{14A} , R^{14B} , R^{14C} , R^{14D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , $R^{17.2A}$, $R^{17.2B}$, $R^{17.2C}$, $R^{17.2D}$, $R^{17.3A}$, $R^{17.3B}$, $R^{17.3C}$, $R^{17.3D}$, R^{20A} , R^{20B} , R^{20C} , R^{20D} , R^{23A} , R^{23B} , R^{23C} , R^{23D} , R^{26A} , R^{26B} , R^{26C} , R^{26D} , R^{29A} , R^{29B} , R^{29C} , R^{29D} , R^{32A} , R^{32B} , R^{32C} , R^{32D} , R^{35A} , R^{35B} , R^{35C} , R^{35D} , R^{38A} , R^{38B} , R^{38C} , R^{38D} , R^{45A} , R^{45B} , R^{45C} , y R^{45D} son independientemente hidrógeno, oxo,

halógeno, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CF_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$,

$-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, $-OCH_2F$, $-N_3$, alquilo no sustituido (por ejemplo, C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_4 alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_5 - C_6 cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C_6 - C_{10} arilo, C_{10} arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros). Also disclosed, R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , R^{14A} , R^{14B} , R^{14C} , R^{14D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , $R^{17.2A}$, $R^{17.2B}$, $R^{17.2C}$, $R^{17.2D}$, $R^{17.3A}$, $R^{17.3B}$, $R^{17.3C}$, $R^{17.3D}$, R^{20A} , R^{20B} , R^{20C} , R^{20D} , R^{23A} , R^{23B} , R^{23C} , R^{23D} , R^{26A} , R^{26B} , R^{26C} , R^{26D} , R^{29A} , R^{29B} , R^{29C} , R^{29D} ,

R^{32A}, R^{32B}, R^{32C}, R^{32D}, R^{35A}, R^{35B}, R^{35C}, R^{35D}, R^{38A}, R^{38B}, R^{38C}, R^{38D}, R^{45A}, R^{45B}, R^{45C}, y R^{45D} son independientemente

oxo, halógeno, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CN, -OH,

5 -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -OCH₂Cl, -OCH₂Br, -OCH₂I, -OCH₂F, -N₃, alquilo no sustituido (por ejemplo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₄ alquilo), heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, heteroalquilo de 2 a 8 miembros, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros), cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, C₃-C₈ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₅-C₆ cicloalquilo), heterocicloalquilo no sustituido (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), arilo no sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₀ arilo, C₁₀ arilo, o fenil), o heteroarilo no sustituido (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 9 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

15 En realizaciones, X^{1.1} es -Cl. En realizaciones, X^{1.1} es -F. En realizaciones, X^{1.1} es -Br. En realizaciones, X^{1.1} es -I. En realizaciones, X^{2.1} es -Cl. En realizaciones, X^{2.1} es -F. En realizaciones, X^{2.1} es -Br. En realizaciones, X^{2.1} es -I.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{3.1} es -Cl. X^{3.1} es -F. X^{3.1} es -Br. X^{3.1} es -I.

20 En realizaciones, X^{3.2} es -Cl. En realizaciones, X^{3.2} es -F. En realizaciones, X^{3.2} es -Br. En realizaciones, X^{3.2} es -I. En realizaciones, X^{3.3} es -Cl. En realizaciones, X^{3.3} es -F. En realizaciones, X^{3.3} es -Br. En realizaciones, X^{3.3} es -I. En realizaciones, X^{4.1} es -Cl. En realizaciones, X^{4.1} es -F. En realizaciones, X^{4.1} es -Br. En realizaciones, X^{4.1} es -I.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{5.1} es -Cl. X^{5.1} es -F. X^{5.1} es -Br. X^{5.1} es -I. X^{6.1} es -Cl. X^{6.1} es -F. X^{6.1} es -Br. X^{6.1} es -I.

25 En realizaciones, X^{7.1} es -Cl. En realizaciones, X^{7.1} es -F. En realizaciones, X^{7.1} es -Br. En realizaciones, X^{7.1} es -I.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{8.1} es -Cl. X^{8.1} es -F. X^{8.1} es -Br. X^{8.1} es -I.

30 En realizaciones, X^{9.1} es -Cl. En realizaciones, X^{9.1} es -F. En realizaciones, X^{9.1} es -Br. En realizaciones, X^{9.1} es -I. En realizaciones, X^{10.1} es -Cl. En realizaciones, X^{10.1} es -F. En realizaciones, X^{10.1} es -Br. En realizaciones, X^{10.1} es -I. En realizaciones, X^{44.1} es -Cl. En realizaciones, X^{44.1} es -F. En realizaciones, X^{44.1} es -Br. En realizaciones, X^{44.1} es -I.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{1.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{1.1} es -F, y X¹ es N. X^{1.1} es -Br, y X¹ es N. X^{1.1} es -I, y X¹ es N.

35 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{2.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{2.1} es -F, y X¹ es N. X^{2.1} es -Br, y X¹ es N. X^{2.1} es -I, y X¹ es N. X^{3.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{3.1} es -F, y X¹ es N. X^{3.1} es -Br, y X¹ es N. X^{3.1} es -I, y X¹ es N. X^{4.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{4.1} es -F, y X¹ es N. X^{4.1} es -Br, y X¹ es N. X^{4.1} es -I, y X¹ es N. X^{5.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{5.1} es -F, y X¹ es N. X^{5.1} es -Br, y X¹ es N. X^{5.1} es -I, y X¹ es N. X^{6.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{6.1} es -F, y X¹ es N. X^{6.1} es -Br, y X¹ es N. X^{6.1} es -I, y X¹ es N. X^{7.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{7.1} es -F, y X¹ es N. X^{7.1} es -Br, y X¹ es N. X^{7.1} es -I, y X¹ es N. X^{8.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{8.1} es -F, y X¹ es N. X^{8.1} es -Br, y X¹ es N. X^{8.1} es -I, y X¹ es N. X^{9.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{9.1} es -F, y X¹ es N. X^{9.1} es -Br, y X¹ es N. X^{9.1} es -I, y X¹ es N. X^{10.1} es -Cl, y X¹ es N. X^{10.1} es -F, y X¹ es N. X^{10.1} es -Br, y X¹ es N. X^{10.1} es -I, y X¹ es N.

En realizaciones, X^{1.1} es -Cl, y X² es N. En realizaciones, X^{1.1} es -F, y X² es N. En realizaciones, X^{1.1} es -Br, y X² es N. En realizaciones, X^{1.1} es -I, y X² es N. En realizaciones, X^{2.1} es -Cl, y X² es N. En realizaciones, X^{2.1} es -F, y X² es N. En realizaciones, X^{2.1} es -Br, y X² es N. En realizaciones, X^{2.1} es -I, y X² es N.

45 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{3.1} es -Cl, y X² es N. X^{3.1} es -F, y X² es N. X^{3.1} es -Br, y X² es N. X^{3.1} es -I, y X² es N.

En realizaciones, X^{4.1} es -Cl, y X² es N. En realizaciones, X^{4.1} es -F, y X² es N. En realizaciones, X^{4.1} es -Br, y X² es N. En realizaciones, X^{4.1} es -I, y X² es N.

50 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, X^{5.1} es -Cl, y X² es N. X^{5.1} es -F, y X² es N. X^{5.1} es -Br, y X² es N. X^{5.1} es -I, y X² es N. X^{6.1} es -Cl, y X² es N. X^{6.1} es -F, y X² es N. X^{6.1} es -Br, y X² es N. X^{6.1} es -I, y X² es N.

En realizaciones, X^{7.1} es -Cl, y X² es N. En realizaciones, X^{7.1} es -F, y X² es N. En realizaciones, X^{7.1} es -Br, y X² es N. En realizaciones, X^{7.1} es -I, y X² es N.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, $X^{8.1}$ es -Cl, y X^2 es N. $X^{8.1}$ es -F, y X^2 es N. $X^{8.1}$ es -Br, y X^2 es N. $X^{8.1}$ es -I, y X^2 es N.

5 En realizaciones, $X^{9.1}$ es -Cl, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -F, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -Br, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -I, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -Cl, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -F, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -Br, y X^2 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -I, y X^2 es N.

En realizaciones, $X^{1.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{1.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{1.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{1.1}$ es -I, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{2.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{2.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{2.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{2.1}$ es -I, y X^3 es N.

10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, $X^{3.1}$ es -Cl, y X^3 es N. $X^{3.1}$ es -F, y X^3 es N. $X^{3.1}$ es -Br, y X^3 es N. $X^{3.1}$ es -I, y X^3 es N.

En realizaciones, $X^{4.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{4.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{4.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{4.1}$ es -I, y X^3 es N.

15 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, $X^{5.1}$ es -Cl, y X^3 es N. $X^{5.1}$ es -F, y X^3 es N. $X^{5.1}$ es -Br, y X^3 es N. $X^{5.1}$ es -I, y X^3 es N. $X^{6.1}$ es -Cl, y X^3 es N. $X^{6.1}$ es -F, y X^3 es N. $X^{6.1}$ es -Br, y X^3 es N. $X^{6.1}$ es -I, y X^3 es N.

En realizaciones, $X^{7.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{7.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{7.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{7.1}$ es -I, y X^3 es N.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, $X^{8.1}$ es -Cl, y X^3 es N. $X^{8.1}$ es -F, y X^3 es N. $X^{8.1}$ es -Br, y X^3 es N. $X^{8.1}$ es -I, y X^3 es N.

20 En realizaciones, $X^{9.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{9.1}$ es -I, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -Cl, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -F, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -Br, y X^3 es N. En realizaciones, $X^{10.1}$ es -I, y X^3 es N.

25 En realizaciones, n_1 es 0. En realizaciones, n_1 es 1. En realizaciones, n_1 es 2. En realizaciones, n_1 es 3. En realizaciones, n_1 es 4. En realizaciones, n_2 es 0. En realizaciones, n_2 es 1. En realizaciones, n_2 es 2. En realizaciones, n_2 es 3. En realizaciones, n_2 es 4.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, n_3 es 0. n_3 es 1. n_3 es 2. n_3 es 3. n_3 es 4.

30 En realizaciones, $n_{3.2}$ es 0. En realizaciones, $n_{3.2}$ es 1. En realizaciones, $n_{3.2}$ es 2. En realizaciones, $n_{3.2}$ es 3. En realizaciones, $n_{3.2}$ es 4. En realizaciones, $n_{3.3}$ es 0. En realizaciones, $n_{3.3}$ es 1. En realizaciones, $n_{3.3}$ es 2. En realizaciones, $n_{3.3}$ es 3. En realizaciones, $n_{3.3}$ es 4. En realizaciones, n_4 es 0. En realizaciones, n_4 es 1. En realizaciones, n_4 es 2. En realizaciones, n_4 es 3. En realizaciones, n_4 es 4.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, n_5 es 0. n_5 es 1. n_5 es 2. n_5 es 3. n_5 es 4. n_6 es 0. n_6 es 1. n_6 es 2. n_6 es 3. n_6 es 4.

35 En realizaciones, n_7 es 0. En realizaciones, n_7 es 1. En realizaciones, n_7 es 2. En realizaciones, n_7 es 3. En realizaciones, n_7 es 4.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, n_8 es 0. n_8 es 1. n_8 es 2. n_8 es 3. n_8 es 4.

40 En realizaciones, n_9 es 0. En realizaciones, n_9 es 1. En realizaciones, n_9 es 2. En realizaciones, n_9 es 3. En realizaciones, n_9 es 4. En realizaciones, n_{10} es 0. En realizaciones, n_{10} es 1. En realizaciones, n_{10} es 2. En realizaciones, n_{10} es 3. En realizaciones, n_{10} es 4. En realizaciones, n_{44} es 0. En realizaciones, n_{44} es 1. En realizaciones, n_{44} es 2. En realizaciones, n_{44} es 3. En realizaciones, n_{44} es 4.

En realizaciones, m_1 es 1. En realizaciones, m_1 es 2. En realizaciones, v_1 es 1. En realizaciones, v_1 es 2. En realizaciones, m_2 es 1. En realizaciones, m_2 es 2. En realizaciones, v_2 es 1. En realizaciones, v_2 es 2.

45 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, m_3 es 1. m_3 es 2. v_3 es 1. v_3 es 2.

En realizaciones, $m_{3.2}$ es 1. En realizaciones, $m_{3.2}$ es 2. En realizaciones, $v_{3.2}$ es 1. En realizaciones, $v_{3.2}$ es 2. En realizaciones, $m_{3.3}$ es 1. En realizaciones, $m_{3.3}$ es 2. En realizaciones, $v_{3.3}$ es 1. En realizaciones, $v_{3.3}$ es 2. En realizaciones, m_4 es 1. En realizaciones, m_4 es 2. En realizaciones, v_4 es 1. En realizaciones, v_4 es 2.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, m5 es 1. m5 es 2. v5 es 1. v5 es 2. m6 es 1. m6 es 2. v6 es 1. v6 es 2.

En realizaciones, m7 es 1. En realizaciones, m7 es 2. En realizaciones, v7 es 1. En realizaciones, v7 es 2.

5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, m8 es 1. m8 es 2. v8 es 1. v8 es 2.

En realizaciones, m9 es 1. En realizaciones, m9 es 2. En realizaciones, v9 es 1. En realizaciones, v9 es 2. En realizaciones, m10 es 1. En realizaciones, m10 es 2. En realizaciones, v10 es 1. En realizaciones, v10 es 2. En realizaciones, m44 es 1. En realizaciones, m44 es 2. En realizaciones, v44 es 1. En realizaciones, v44 es 2.

10 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, z1 es 0. z1 es 1. z1 es 2. z1 es 3. z1 es 4. z1 es 5.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, z2 es 0. z2 es 1. z2 es 2. z2 es 3. z2 es 4. z2 es 5. El símbolo z2 es un número entero de 0 a 2.

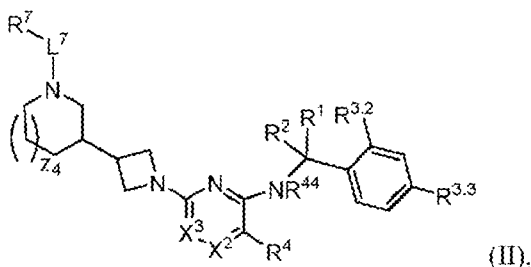
15 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, z3 es 0. z3 es 1. z3 es 2. z3 es 3. z3 es 4. z3 es 5. z3 es 6. z3 es 7. z3 es 8. z3 es 9. z3 es 10. z3 es 11. El símbolo z3 es un número entero de 0 a 4.

En realizaciones, z4 es 0. En realizaciones, z4 es 1. En realizaciones, z4 es 2.

20 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, z1 es 2, z2 es 0, z4 es 1, y R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, -F, -OH, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₃C(O)NH₂, -CH₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₃NHSO₂CF₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NHSO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -COOH, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂SO₂NH₂ o -(CH₂)₂SO₂NH₂.

25 En realizaciones, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R¹¹ o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹¹. En realizaciones, R² es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴. En realizaciones, R¹ y R² son hidrógeno.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (II):

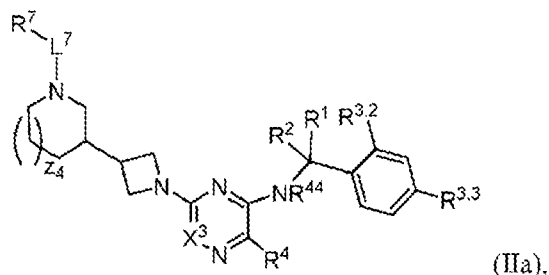


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R⁴, X², X³, z4, L⁷, y R⁷ son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente sustituyentes abarcados por las definiciones de R³. En realizaciones, R^{3.2} es hidrógeno, halógeno, -CX^{3.2}, -CHX^{3.2}, -CH₂X^{3.2}, -CN, -N₃, -SO_{n3.2}R^{3.2A}, -SO_{v3.2}NR^{3.2B}R^{3.2C}, -NHN^{3.2B}R^{3.2C}, -ONR^{3.2B}R^{3.2C}, -NHC(O)NHN^{3.2B}R^{3.2C}, -NHC(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}, -N(O)_{m3.2}, -NR^{3.2B}R^{3.2C}, -C(O)R^{3.2D}, -C(O)OR^{3.2D}, -C(O)NR^{3.2B}R^{3.2C}, -OR^{3.2A}, -NR^{3.2B}SO₂R^{3.2A}, -NR^{3.2B}C(O)R^{3.2D}, -NR^{3.2B}C(O)OR^{3.2D}, -NR^{3.2B}OR^{3.2D}, -OCX^{3.2}, -OCHX^{3.2}, -OCH₂X^{3.2}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^{3.3} es hidrógeno, halógeno, -CX^{3.3}, -CHX^{3.3}, -CH₂X^{3.3}, -CN, -N₃, -SO_{n3.3}R^{3.3A}, -SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}, -NHN^{3.3B}R^{3.3C}, -ONR^{3.3B}R^{3.3C}, -NHC(O)NHN^{3.3B}R^{3.3C}, -NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}, -N(O)_{m3.3}, -NR^{3.3B}R^{3.3C}, -C(O)R^{3.3D}, -C(O)OR^{3.3D}, -C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}, -OR^{3.3A}, -NR^{3.3B}SO₂R^{3.3A}, -NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}, -NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}, -NR^{3.3B}OR^{3.3D}, -OCX^{3.3}, -OCHX^{3.3}, -OCH₂X^{3.3}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos n3.2, m3.2, v3.2 y n3.3 son independientemente un número entero de 0 a 4. Los símbolos m3.2, m3.3, v3.2 y v3.3 son independientemente 1 o 2. En realizaciones, R⁴ es hidrógeno, -CX^{4.1}, -CN, -C(O)NR^{4B}R^{4C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

45

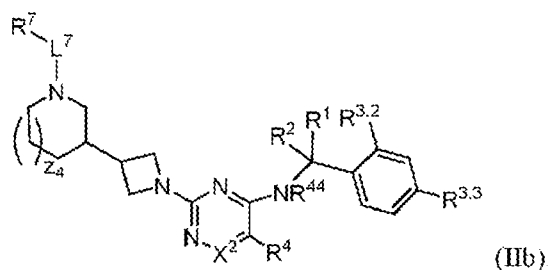
$R^{3.2A}$, $R^{3.2B}$, $R^{3.2C}$, $R^{3.2D}$, $R^{3.3A}$, $R^{3.3B}$, $R^{3.3C}$ y $R^{3.3D}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes $R^{3.2B}$, $R^{3.2C}$, $R^{3.3B}$ y $R^{3.3C}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y $X^{3.2}$ y $X^{3.3}$ son independientemente $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ o $-\text{F}$.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIa):



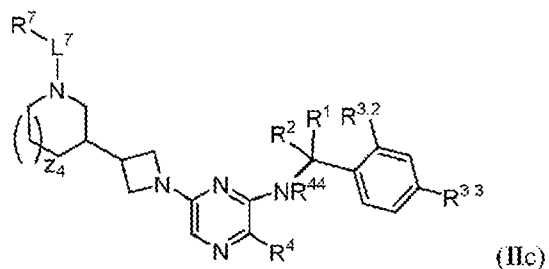
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , $R^{4.4}$, X^3 , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, en donde el compuesto tiene Fórmula estructural (IIb):



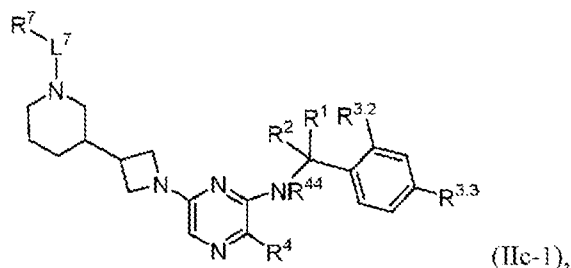
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , $R^{4.4}$, X^2 , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIc):



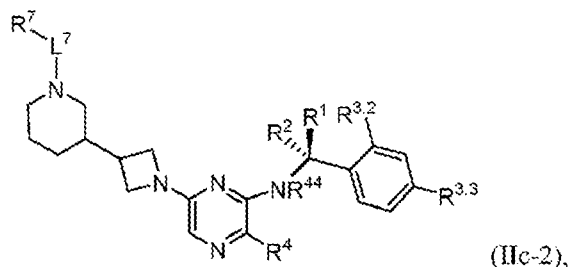
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , $R^{4.4}$, z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. En realizaciones, z_4 es 1.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIc-1):



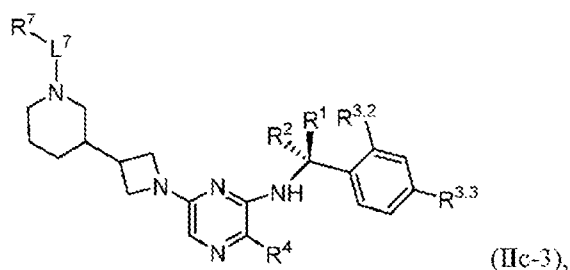
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^1 , R^2 , $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, R^4 , R^{44} , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIc-2):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^1 , R^2 , $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, R^4 , R^{44} , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

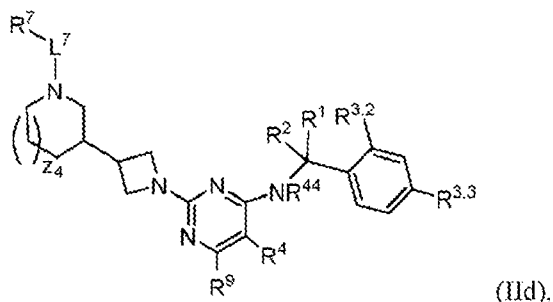
En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIc-3):



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^1 , R^2 , $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, R^4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

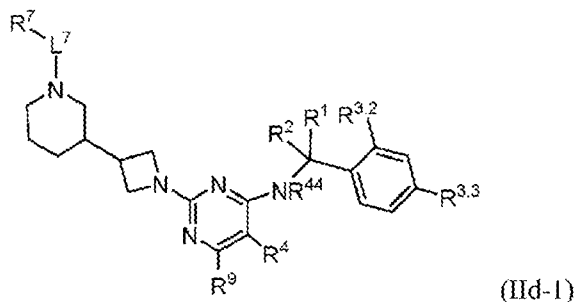
- En realizaciones, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^1 es hidrógeno. En realizaciones, R^2 es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^2 es hidrógeno. En realizaciones, R^1 es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R^4 es hidrógeno, -CN, -C(O)NH₂, -CX^{4,1}₃ o alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, $R^{3,2}$ y $R^{3,3}$ son independientemente halógeno. En realizaciones, $R^{3,2}$ y $R^{3,3}$ son independientemente cloro. En realizaciones, R^7 es -OR^{7A}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7B}R^{7C}, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^7 es un enlace o alquileo sustituido o no sustituido. En realizaciones, L^7 es un enlace. En realizaciones, R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo, -(CH₂)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₃SO₂NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₃CONH₂, -(CH₂)₃CON(H)Me, -(CH₂)₃CON(Me)₂, -(CH₂)₂SO₂Me, -(CH₂)₃SO₂Me, -CH₂CH(OH)Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂CO₂H, -(CH₂)₃CO₂H, -(CH₂)₂SO₂NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂SO₂(N-morfolinilo), -(CH₂)₂NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₂NHCOCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH (R y S), -CH(CH₃)(CH₂)₂OH, -CH₂-(2-imidazoilo), -CH₂-(4-imidazoilo), -CH₂-(3-pirazoilo), 4-tetrahidropirano, 3-oxetanol, -(CH₂)₂NHCO₂Me, o -(CH₂)₃NHCO₂Me.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IIId):



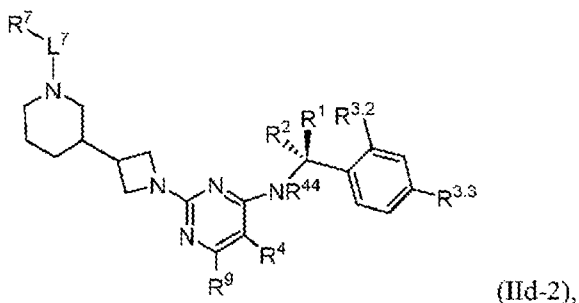
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, R^4 , R^9 , R^{44} , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-1):



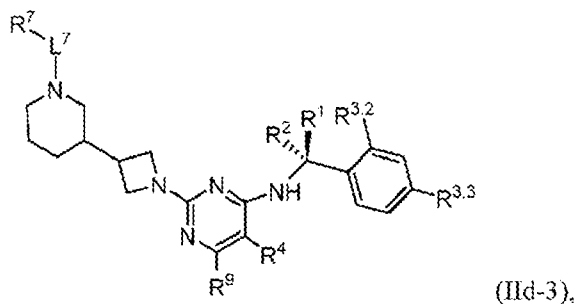
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , R^9 , R^{44} , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

5 En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-2):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , R^9 , R^{44} , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

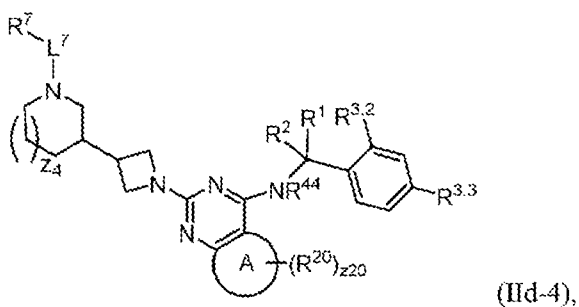
En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-3):



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^4 , R^9 , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

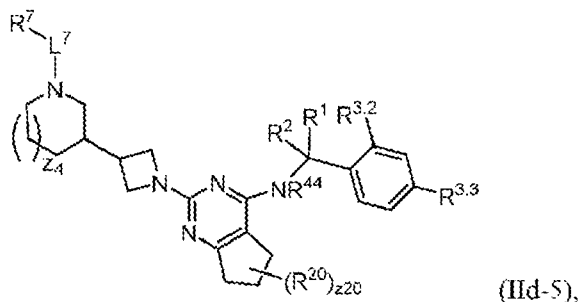
En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-4):



15

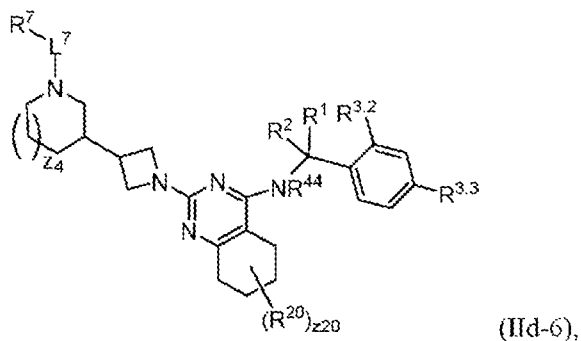
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^{20} , R^{44} , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. R^4 y R^9 son unidos para formar el anillo Ring. El símbolo z_{20} es un número entero de 0 a 12.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-5):



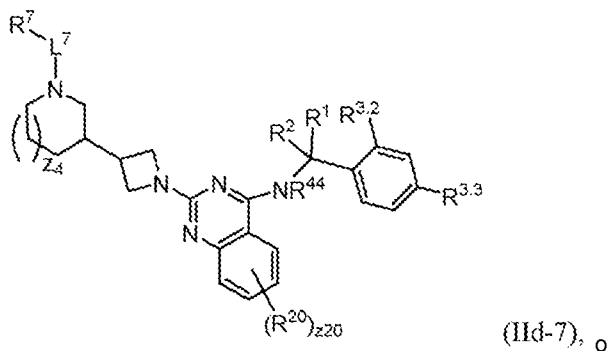
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^{20} , R^{44} , z_4 , L^7 , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

5 En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-6):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^{20} , R^{44} , z_4 , L^7 , z_{20} , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

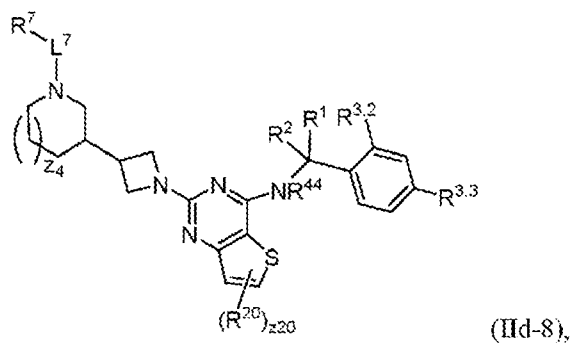
En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-7):



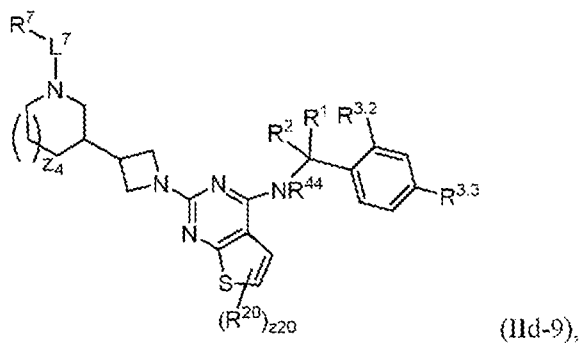
10

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, R^{20} , R^{44} , z_4 , L^7 , z_{20} , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IId-8) o (IId-9),:



O

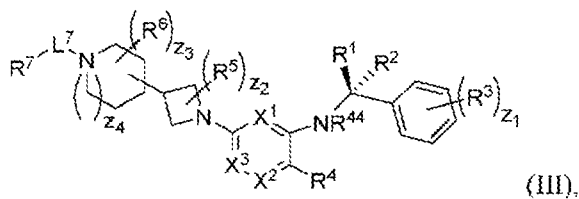


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , $R^{3,2}$, $R^{3,3}$, $R^{2,0}$, $R^{4,4}$, z_4 , L^7 , z_{20} , y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, z20 es un número entero de 0 a 2. En realizaciones, z20 es 0. En realizaciones, z20 es 1. En realizaciones, z20 es 2. En realizaciones, z20 es 3. En realizaciones, z20 es 4. En realizaciones, z20 es 5. En realizaciones, z20 es 6. En realizaciones, z20 es 7. En realizaciones, z20 es 8. En realizaciones, z20 es 9. En realizaciones, z20 es 10. En realizaciones, z20 es 11. En realizaciones, z20 es 12.

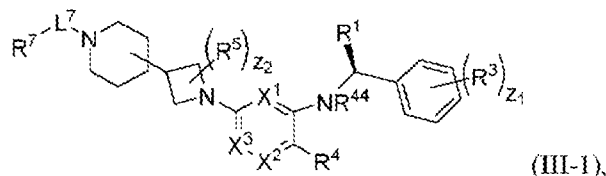
En realizaciones, z4 es 1. En realizaciones, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R¹ es hidrógeno. En realizaciones, R² es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R² es hidrógeno. En realizaciones, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁴ es hidrógeno, -CN, -C(O)NH₂, -CX^{4.1.3} o alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, R⁴ es -CN, -C(O)NH₂, -CF₃ o -CH₃. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente halógeno. En realizaciones, R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente cloro. En realizaciones, R⁷ es -OR^{7A}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -SO_{n7R7A}, -SO_{7NR7BR7C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, L⁷ es un enlace o alquileo sustituido o no sustituido. En realizaciones, L⁷ es un enlace; y R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo, - (CH₂)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂OH, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -(CH₂)₃SO₂NH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -(CH₂)₃CONH₂, -(CH₂)₃CON(H)Me, -(CH₂)₃CON(Me)₂, -(CH₂)₂SO₂Me, -(CH₂)₃SO₂Me, -CH₂CH(OH)Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂CO₂H, -(CH₂)₃CO₂H, -(CH₂)₂SO₂NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂SO₂-(N-morfolinilo), -(CH₂)₂NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₂NHCOCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂NHCH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH (R y S), -CH(CH₃)(CH₂)₂OH, -CH₂-(2-imidazoil), -CH₂-(4-imidazoil), -CH₂-(3-pirazoil), 4-tetrahidropirranilo, 3-oxetanilo, -(CH₂)₃NHCO₂Me, o -(CH₂)₃NHCO₂Me.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (III):



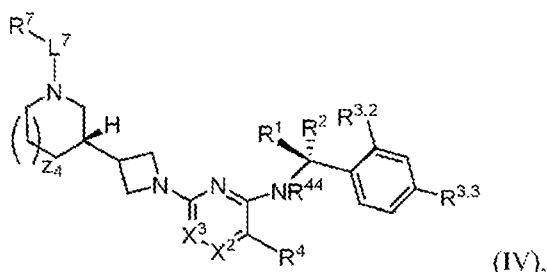
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^3 , z_1 , X^1 , X^2 , X^3 , R^5 , z_2 , R^6 , z_3 , z_4 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento. R^2 es hidrógeno. R^1 es hidrógeno. R^2 es hidrógeno. R^1 es $-CH_3$.

5 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (III-1):



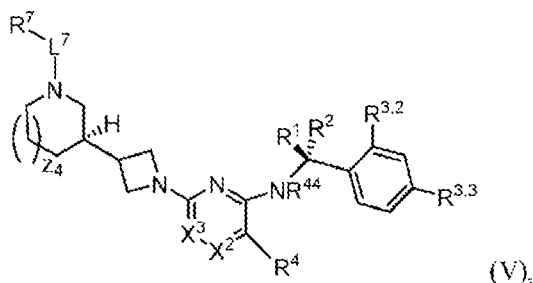
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^3 , z_1 , X^1 , X^2 , X^3 , R^5 , z_2 , R^6 , z_3 , z_4 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (IV):



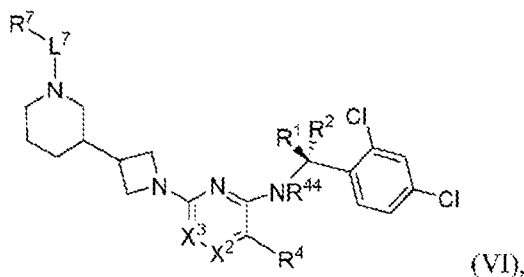
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^4 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, X^2 , X^3 , z_4 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. En realizaciones, R^2 es hidrógeno. En realizaciones, R^1 es hidrógeno. En realizaciones, R^1 es $-CH_3$.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (V):



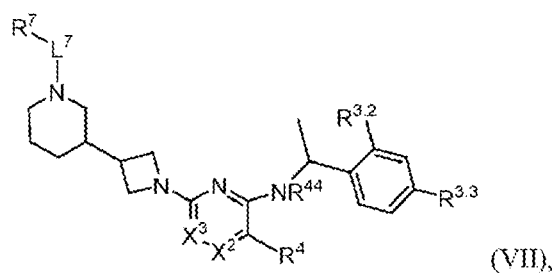
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^4 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, X^2 , X^3 , z_4 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. En realizaciones, R^2 es hidrógeno. En realizaciones, R^1 es hidrógeno. En realizaciones, R^1 es $-CH_3$.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (VI):



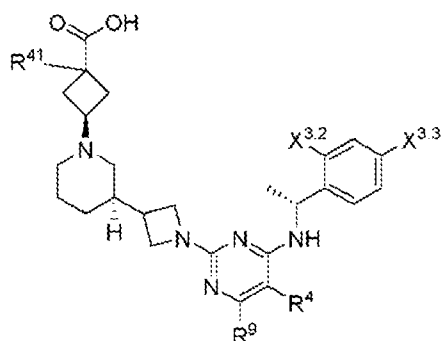
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^4 , X^2 , X^3 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

En realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 , $R^{3.2}$, $R^{3.3}$, X^2 , X^3 , L^7 , R^{44} y R^7 son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

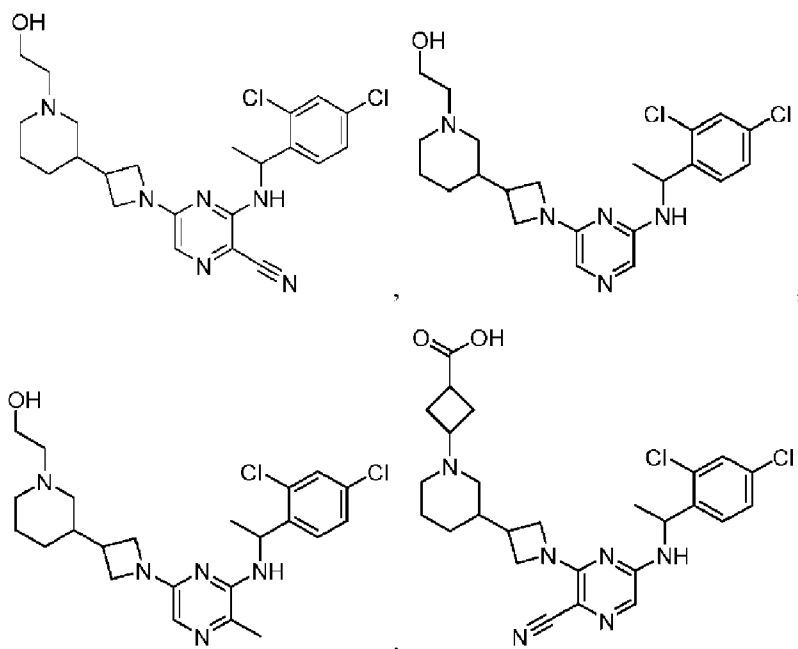
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



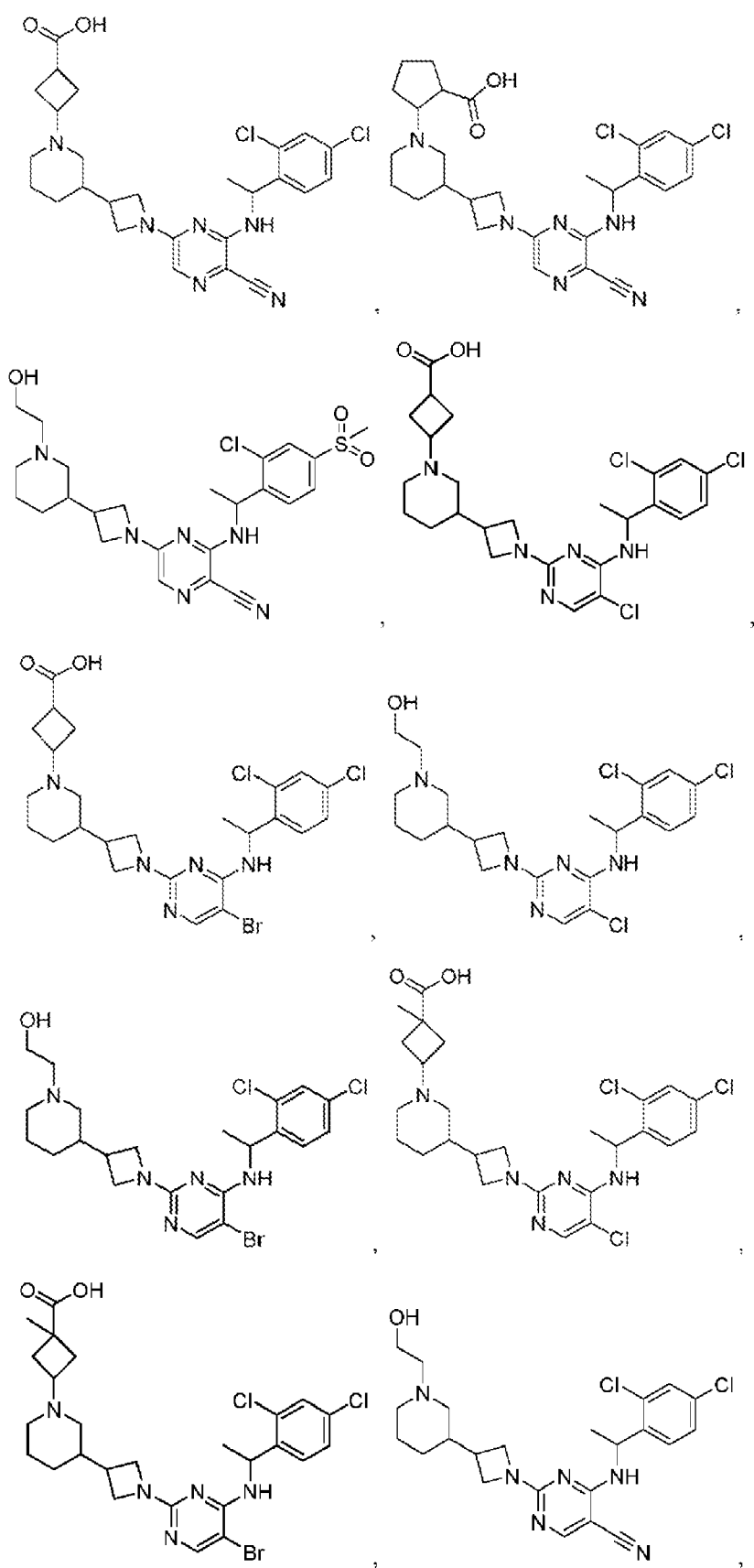
5

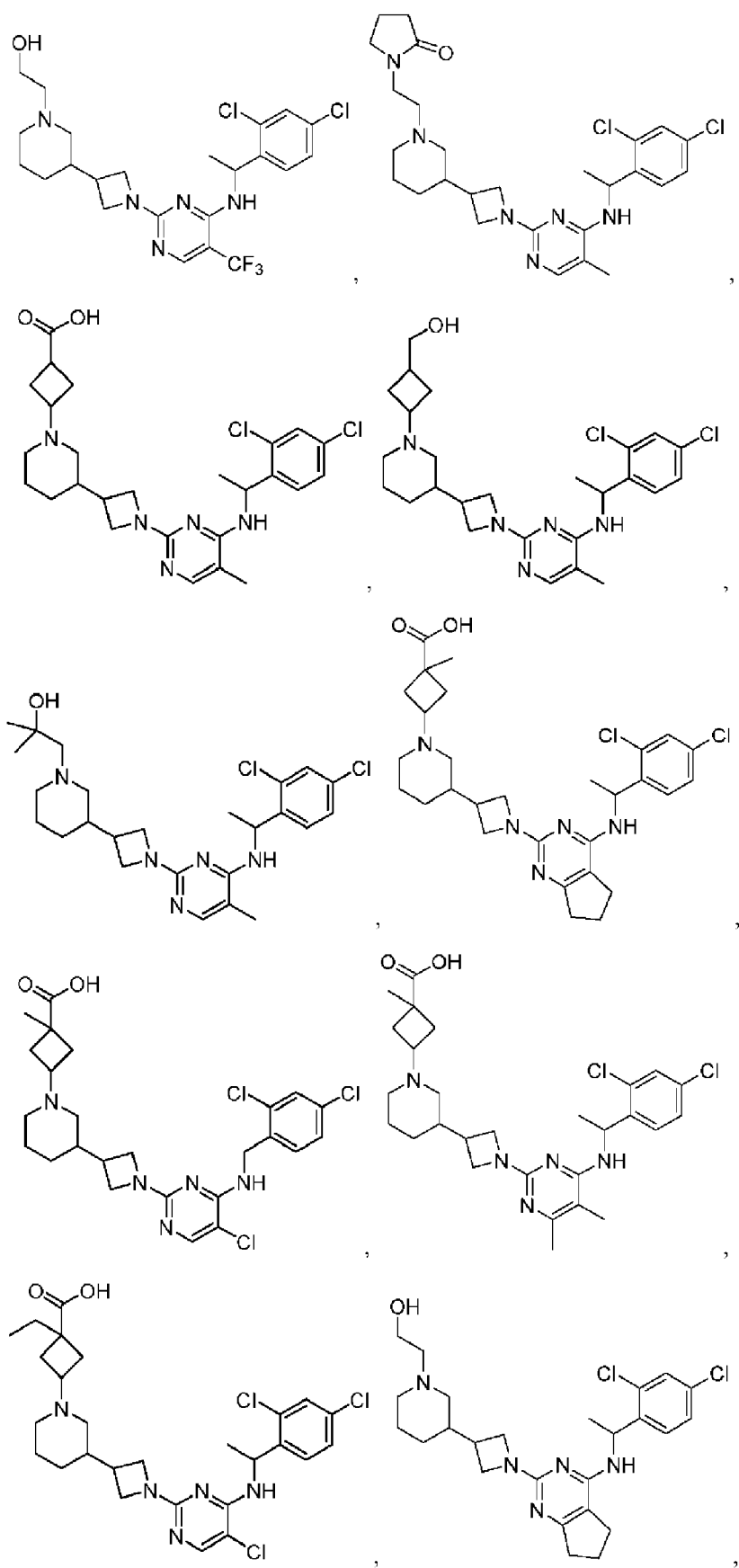
en donde R^4 , R^9 , y R^{41} son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones. $X^{3.2}$ $X^{3.3}$ son independientemente halógeno.

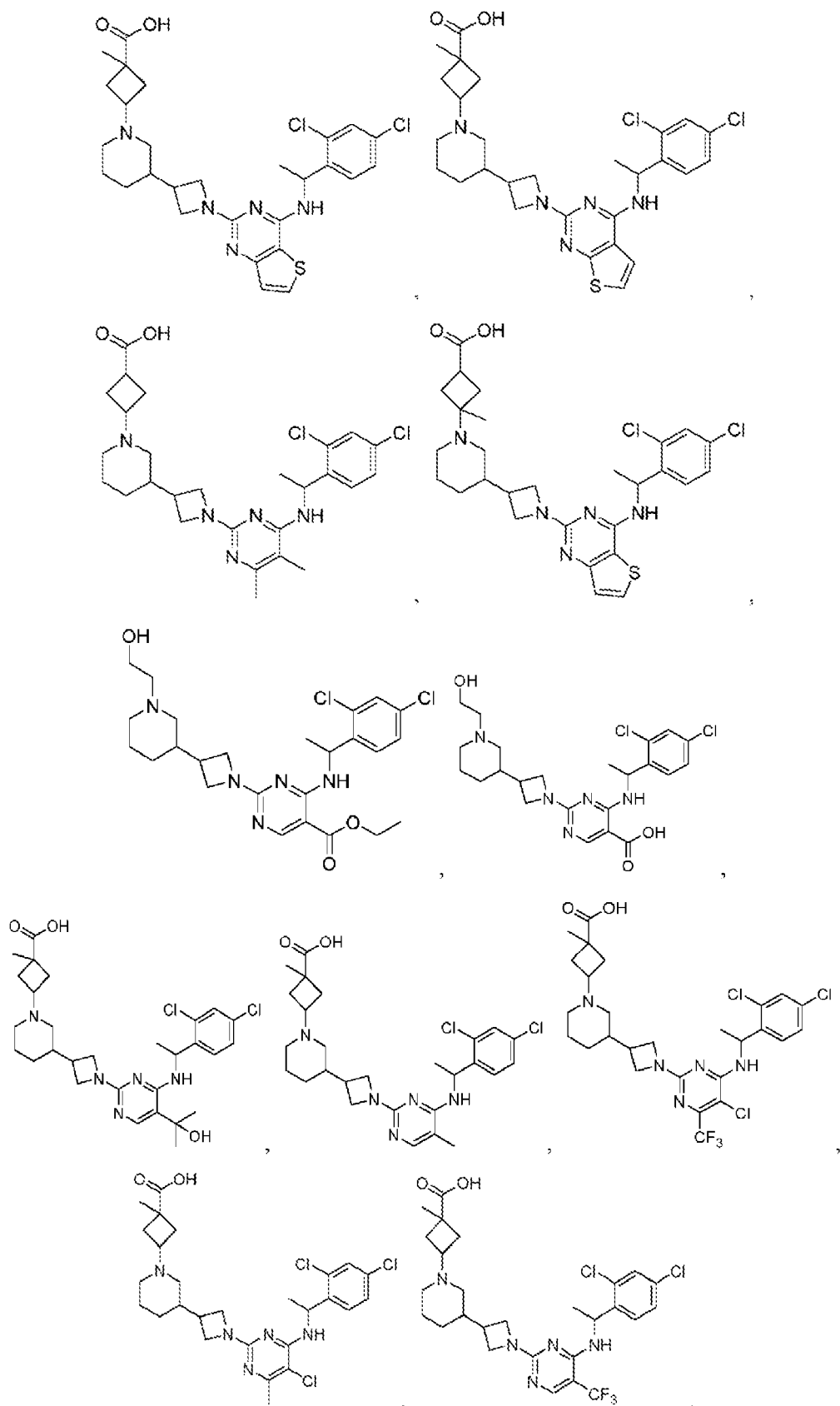
En realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

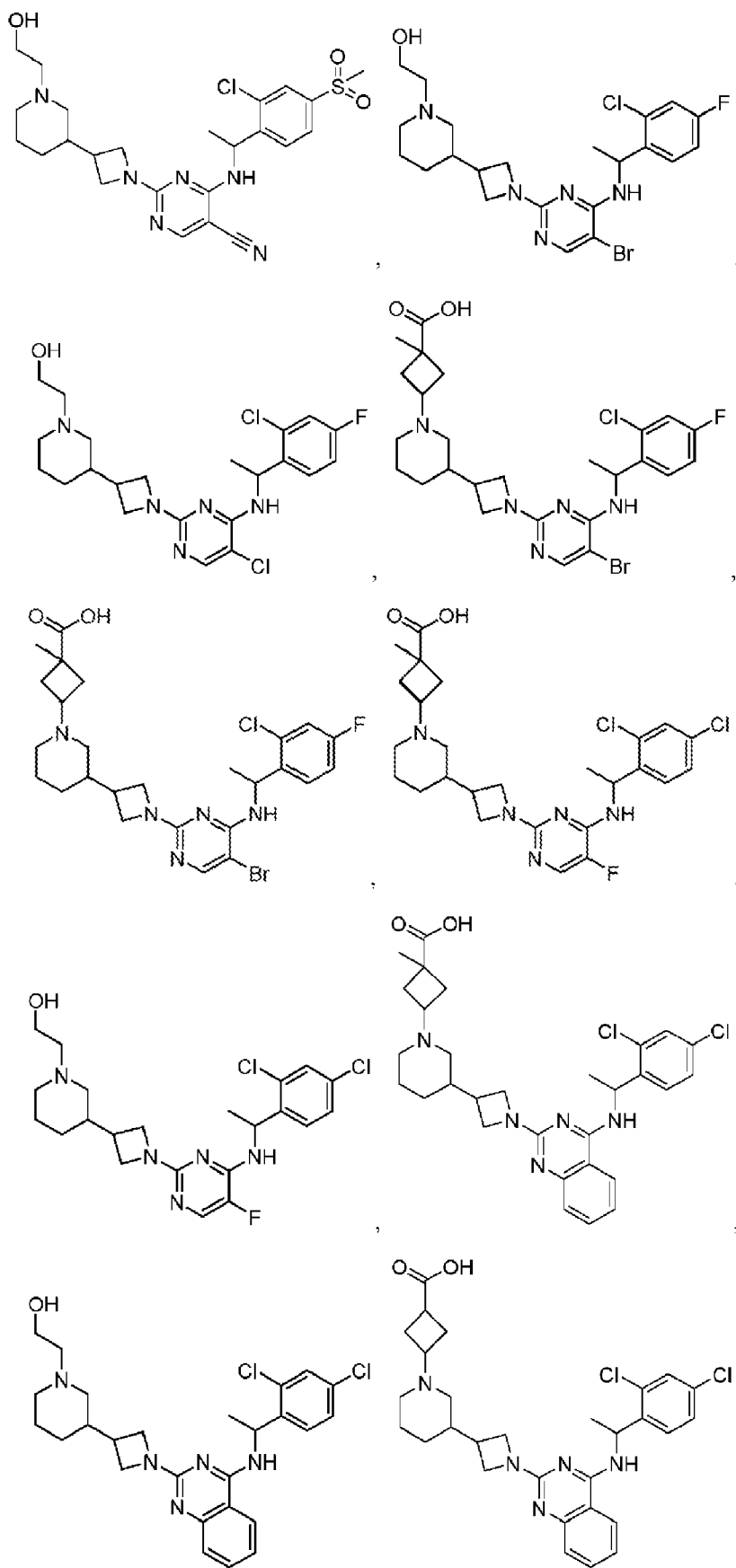


10





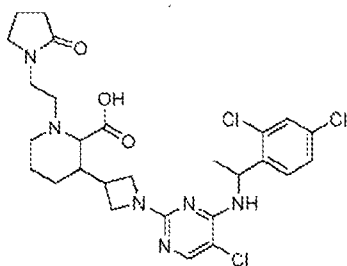




5

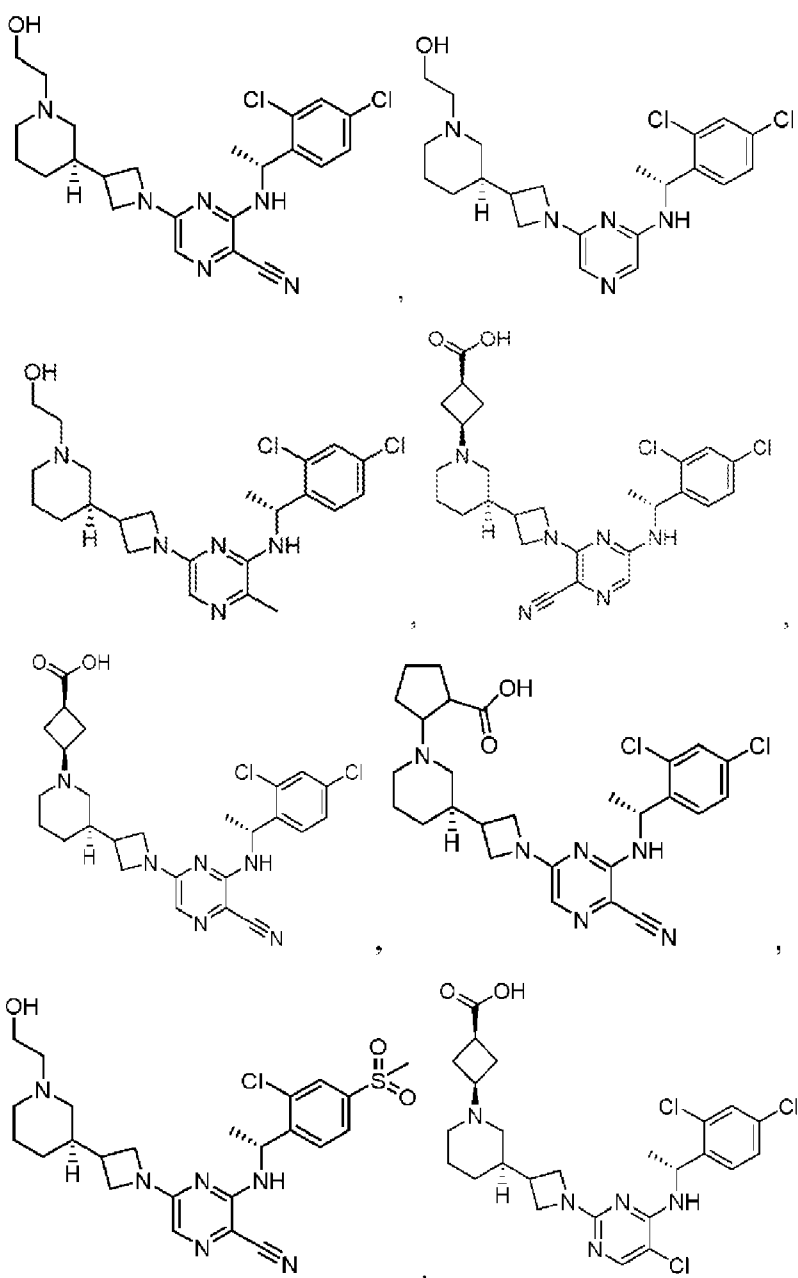
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

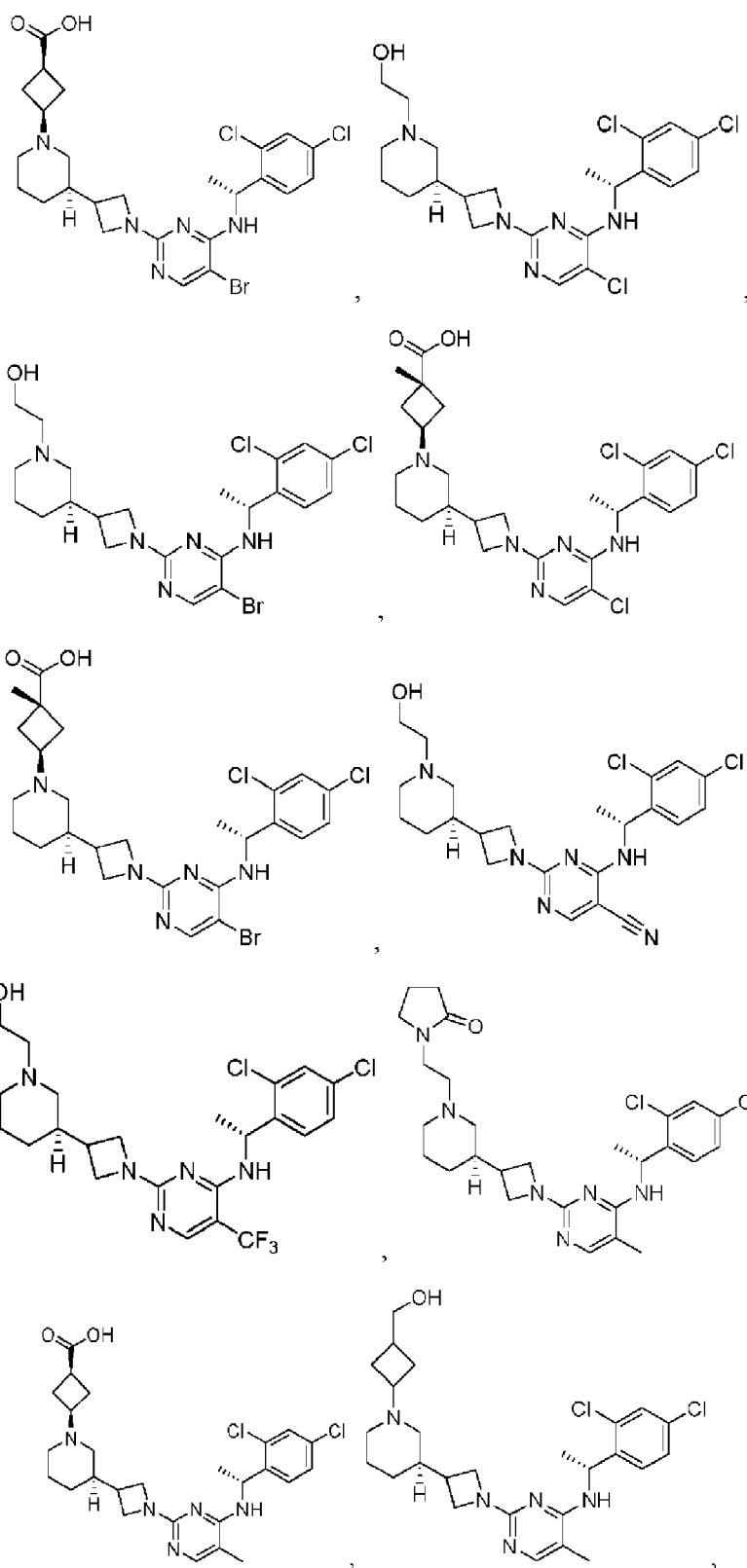
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto tiene la estructura:

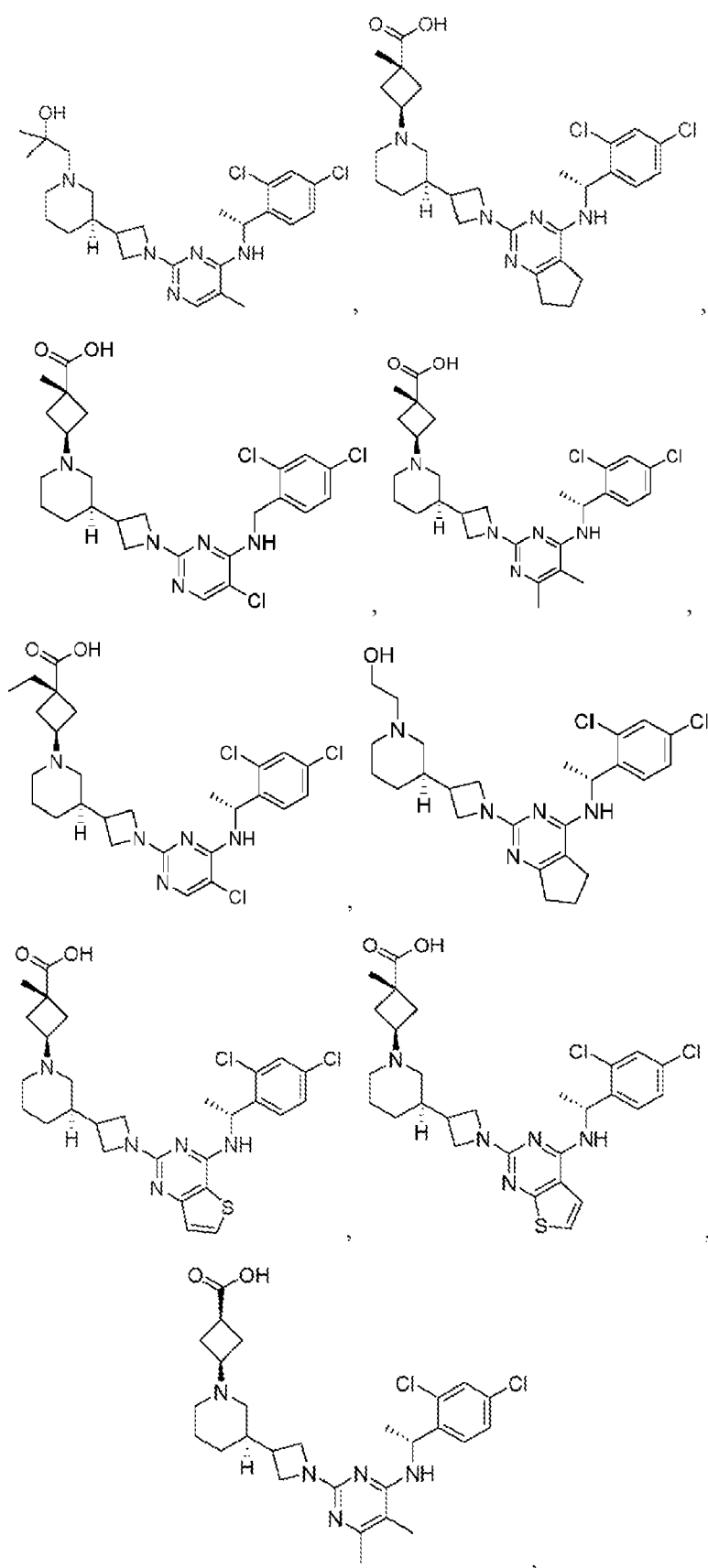


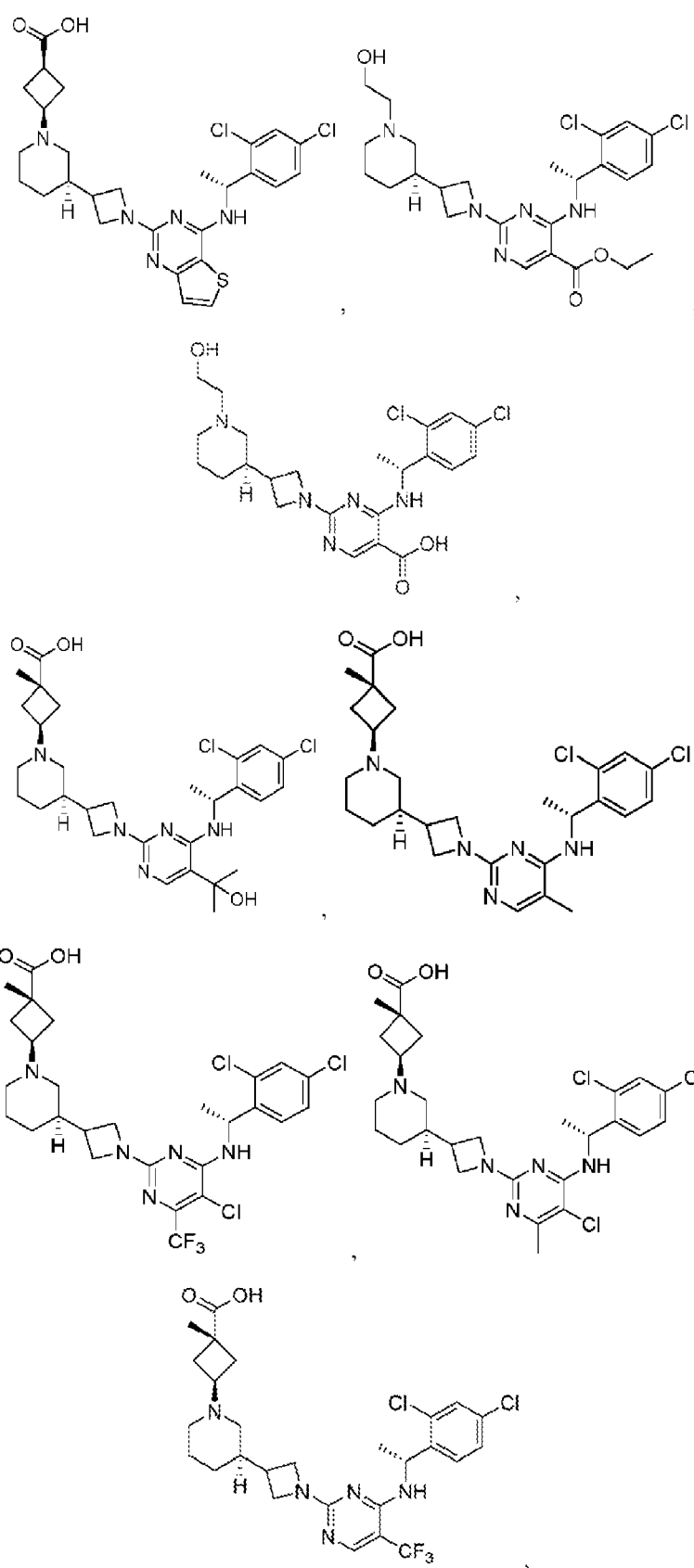
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

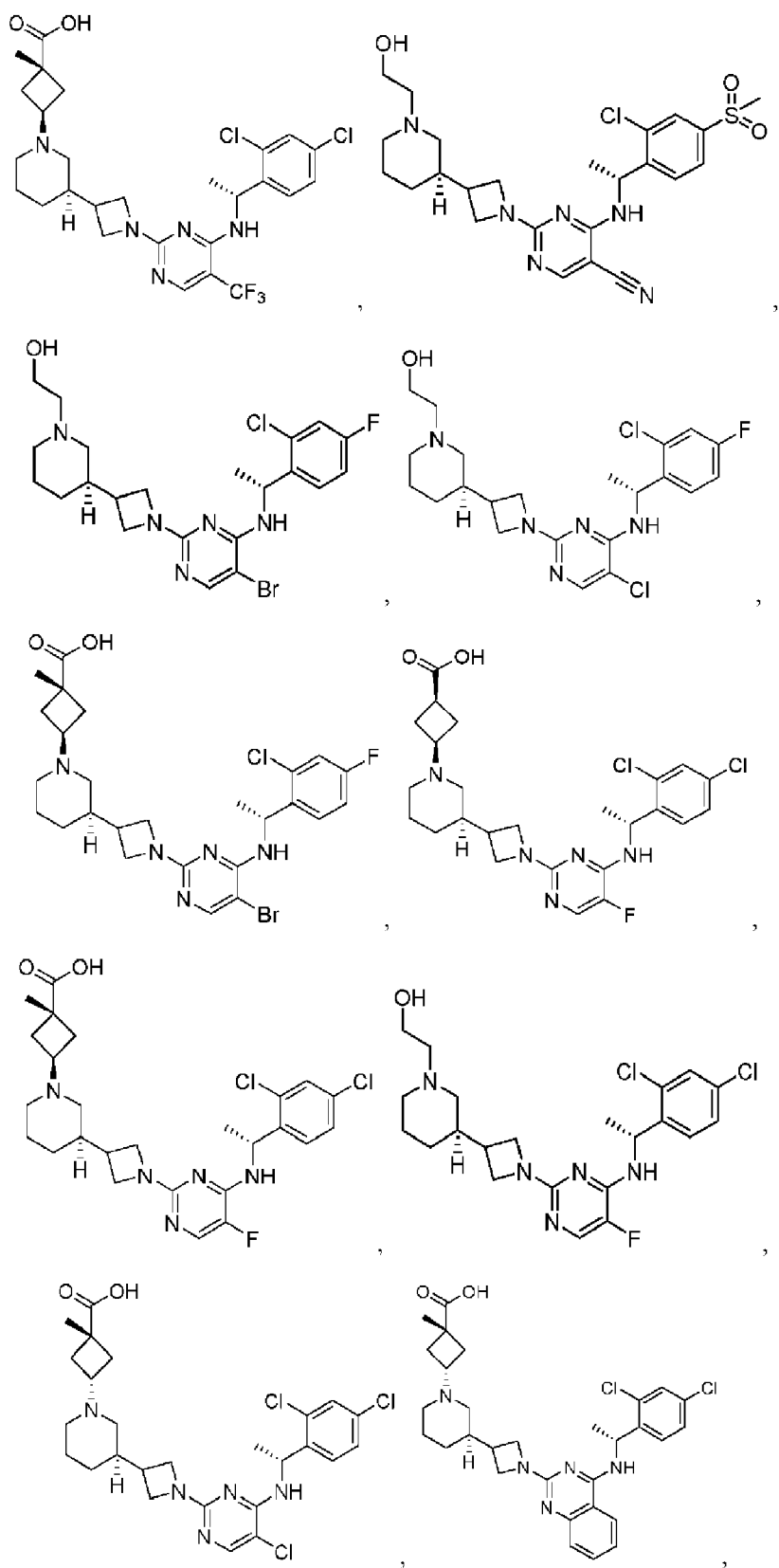
En otras realizaciones el compuesto tiene la estructura:

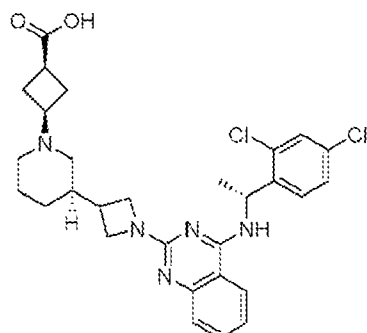
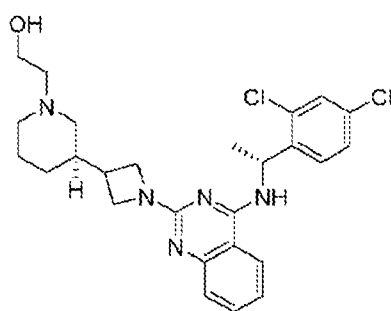






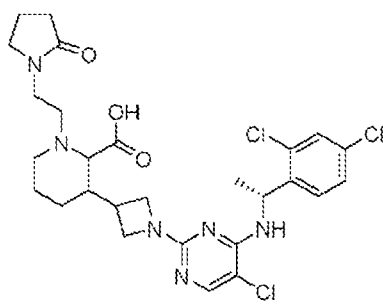






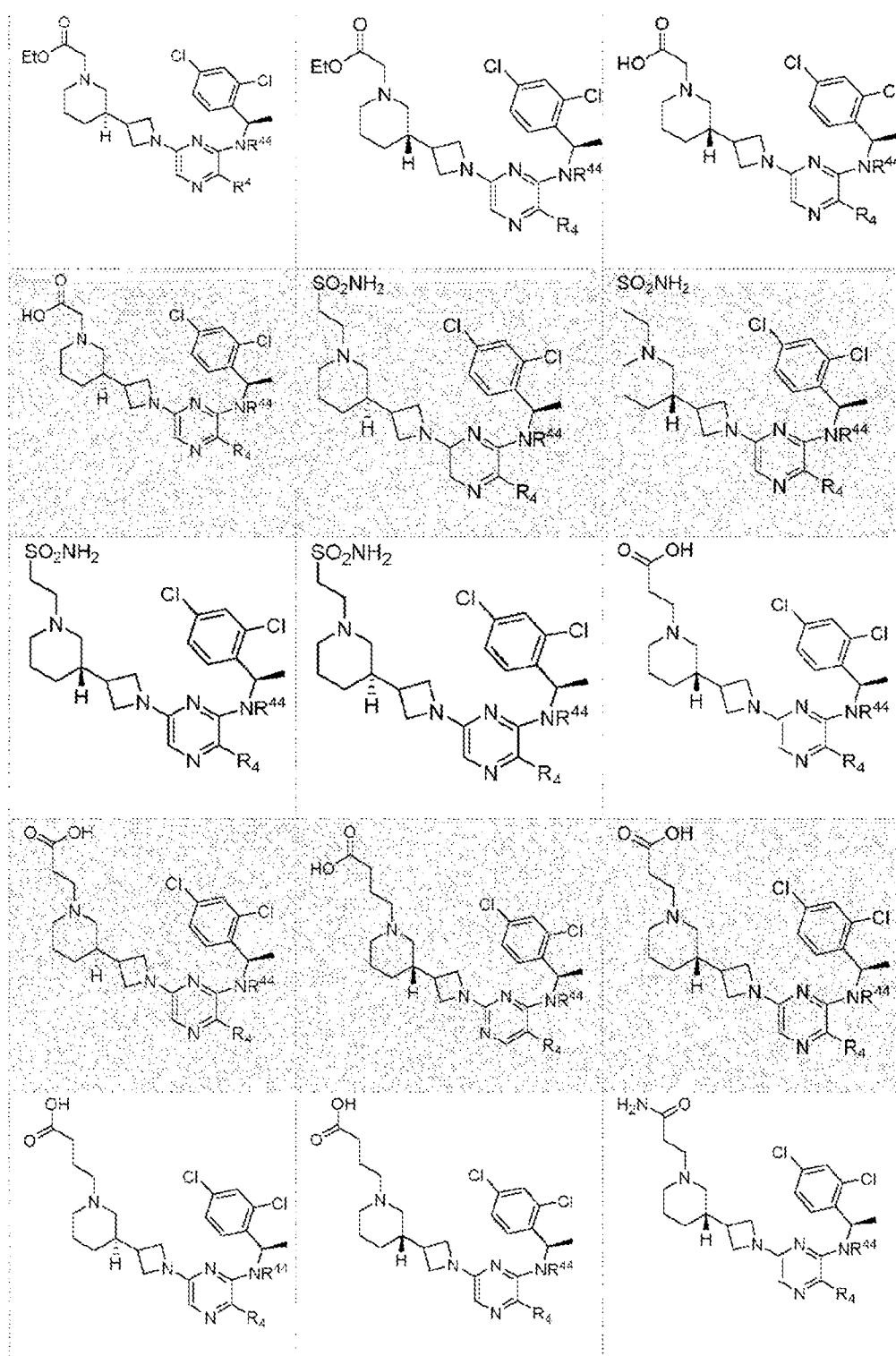
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones el compuesto tiene una estructura como se muestra en la Tabla 2, en donde R⁴ y R⁴⁴ son como se describe en este documento, incluidas las realizaciones.

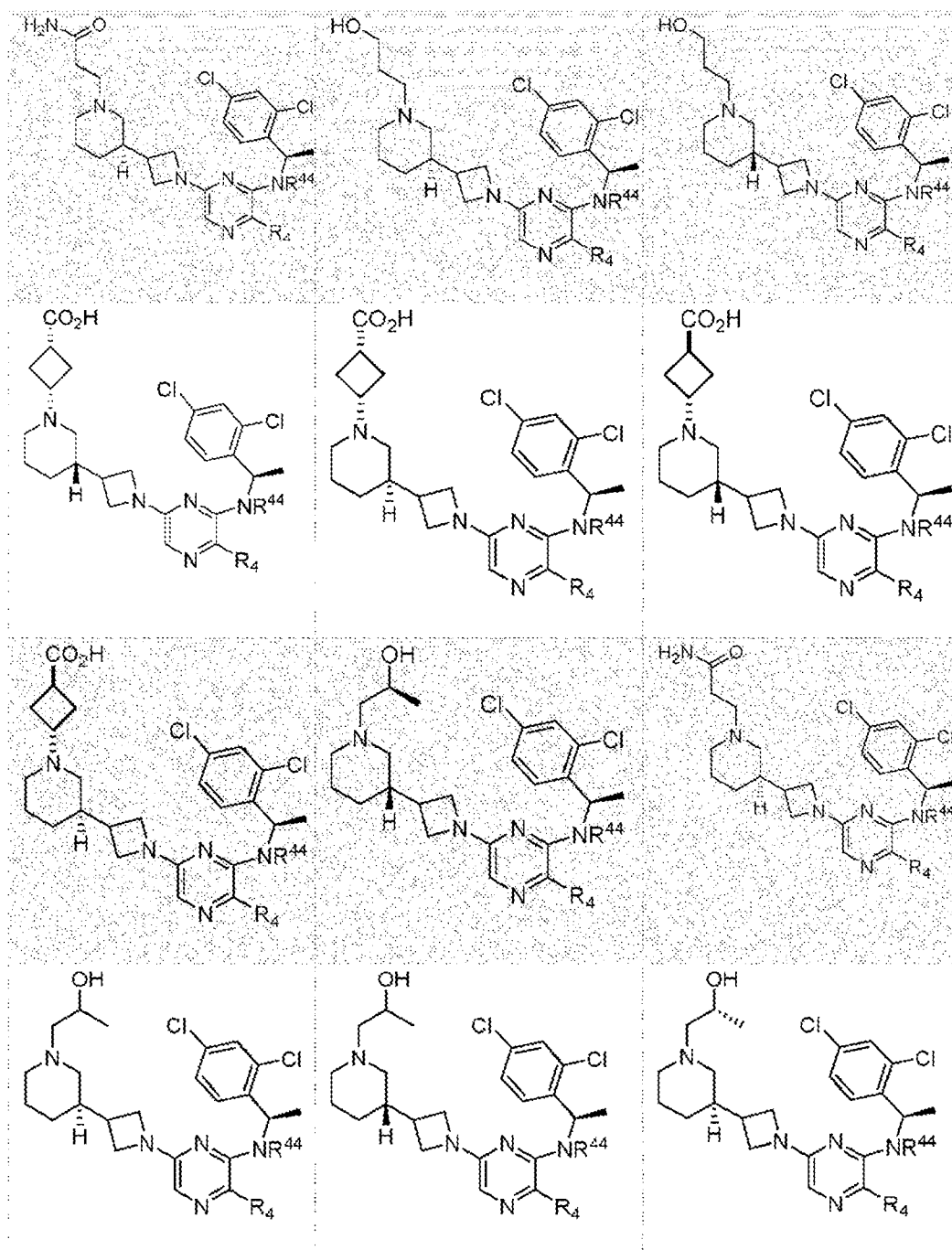
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto tiene la estructura:

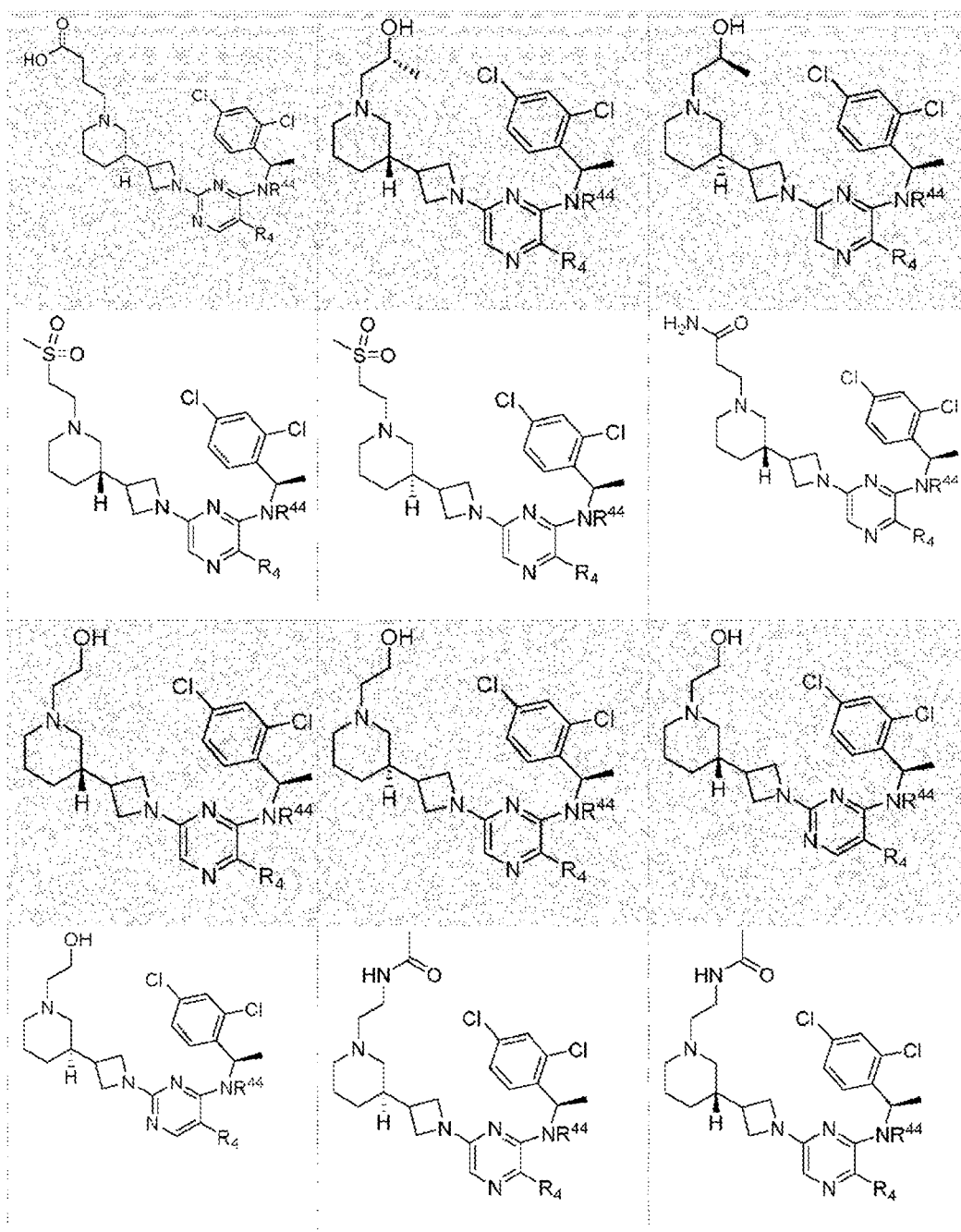


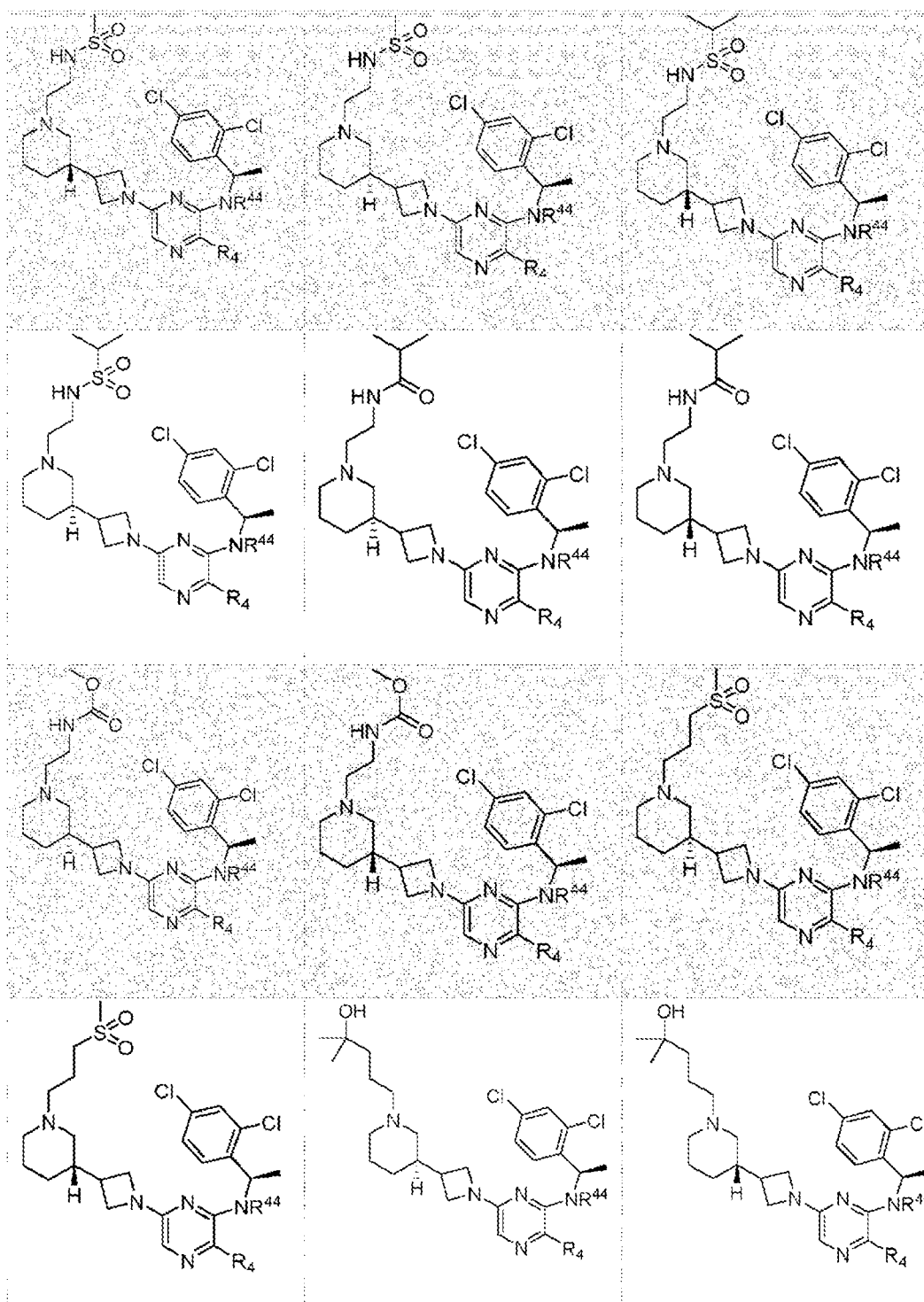
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

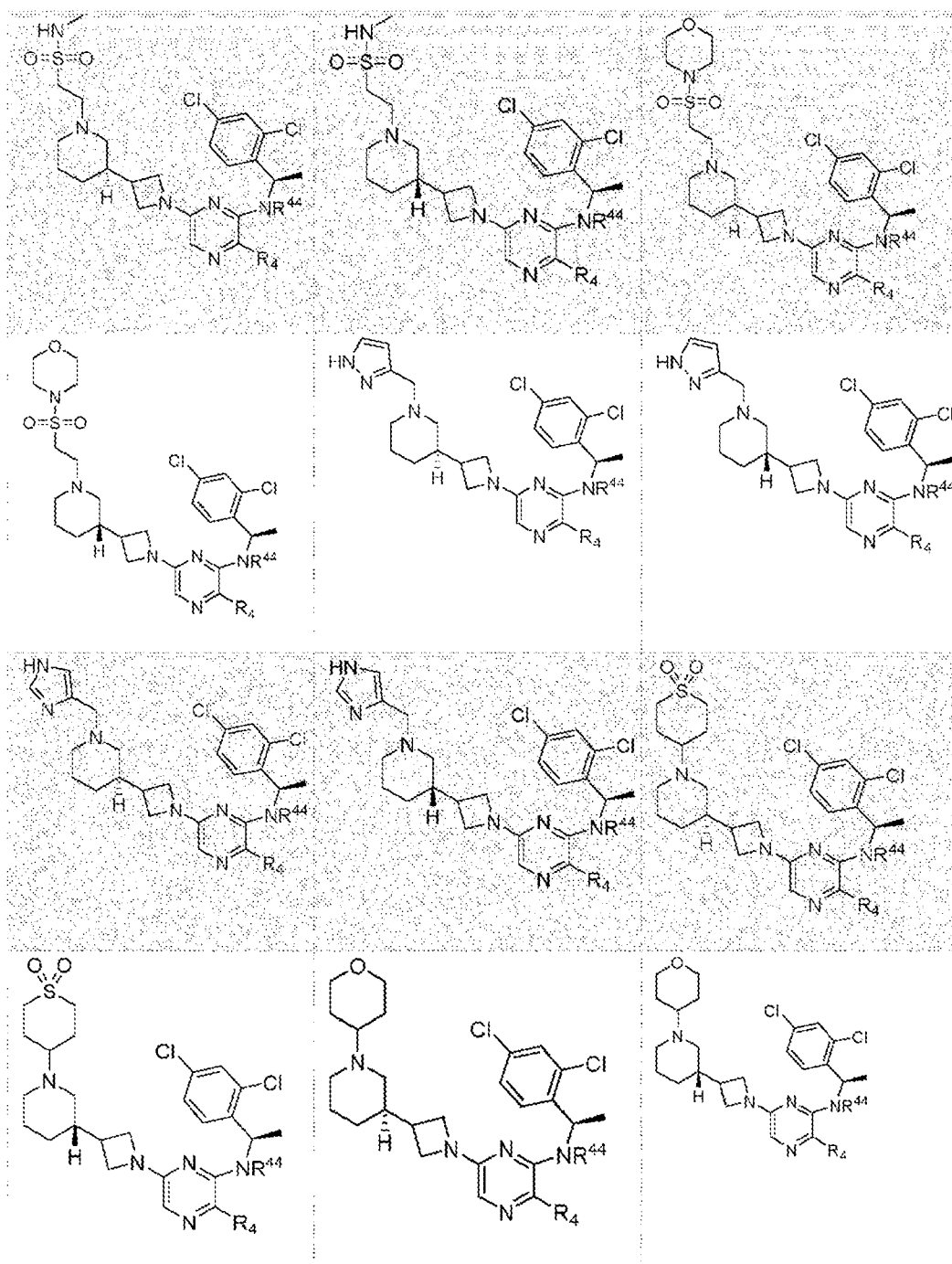
Tabla 2

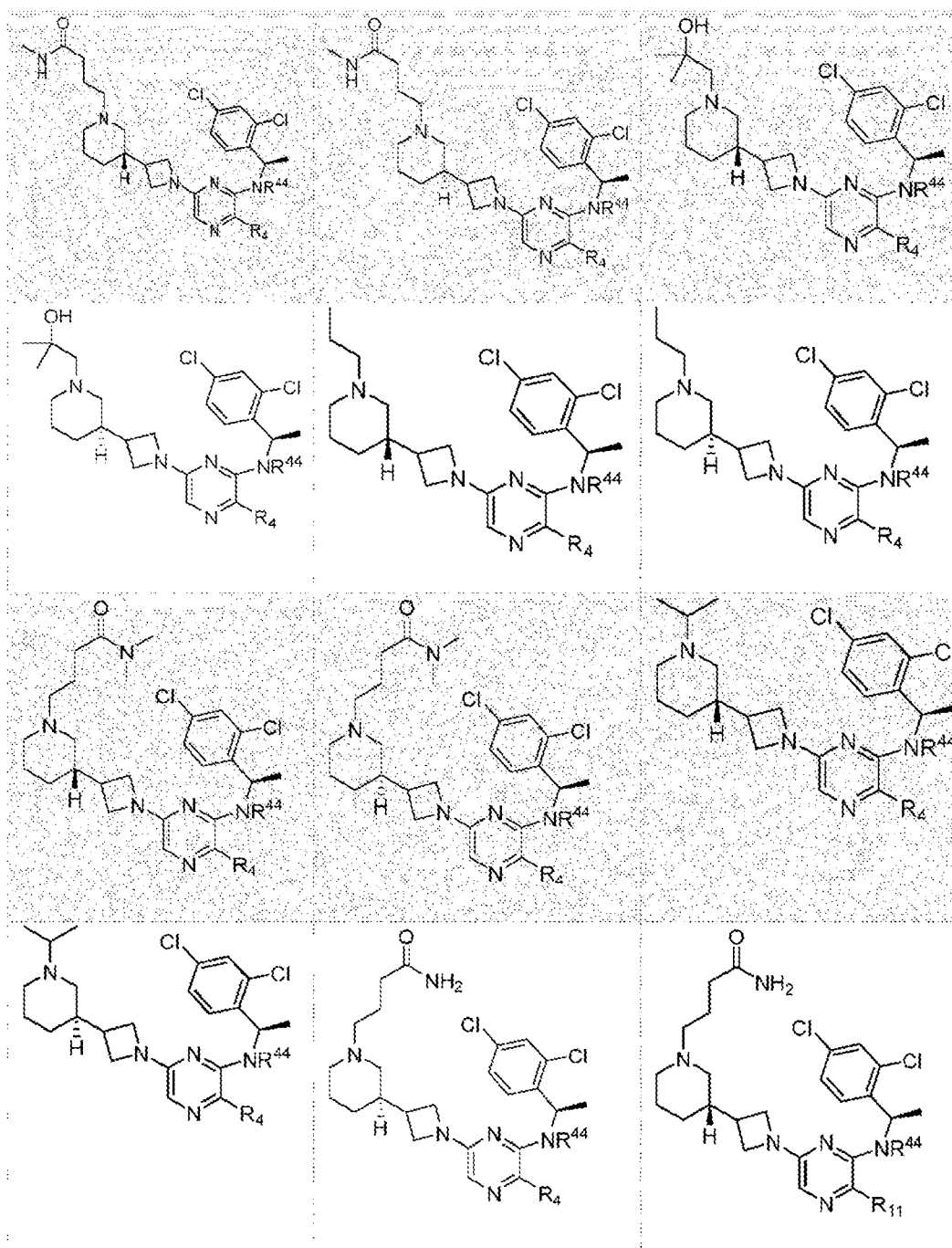


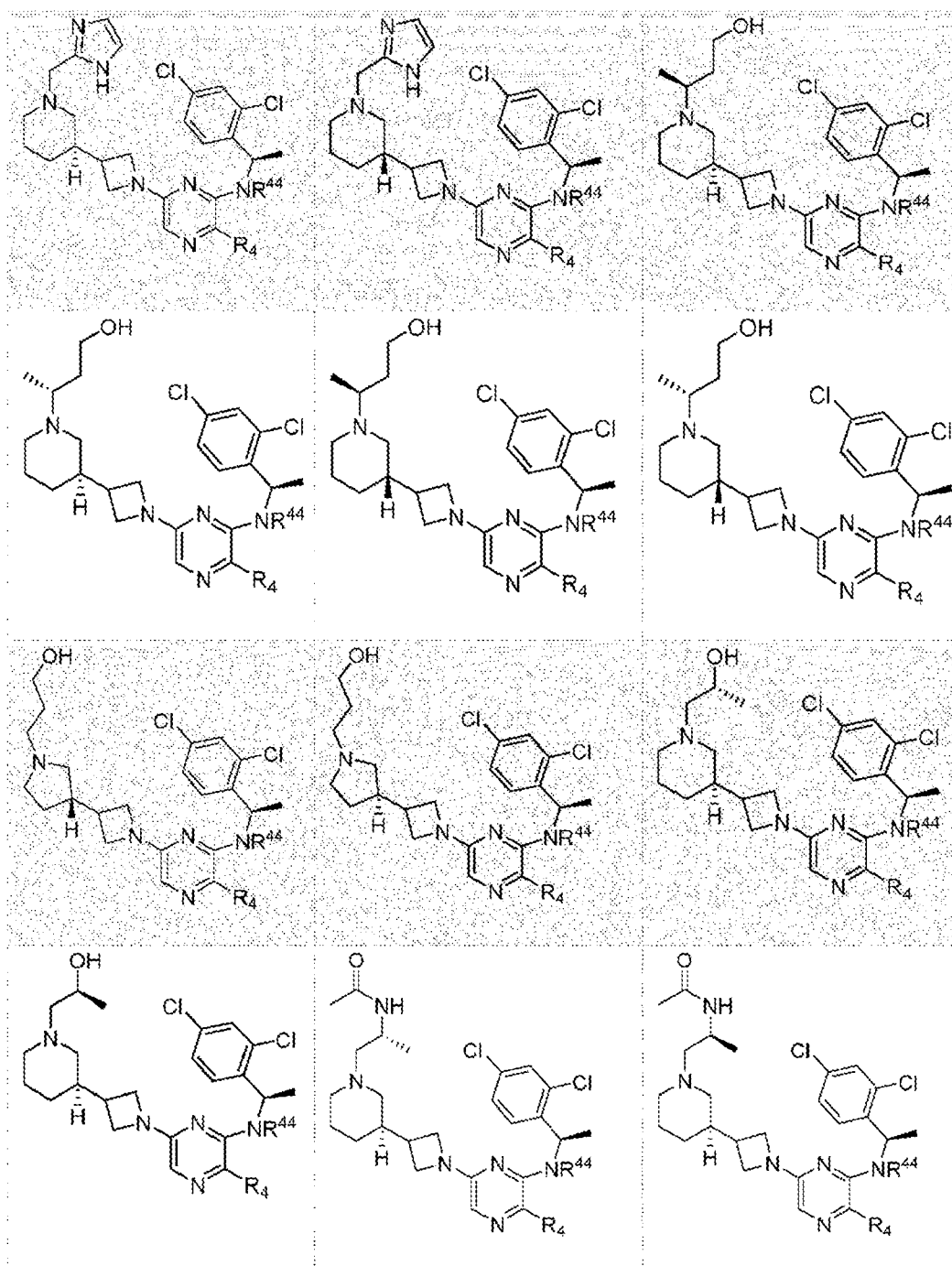


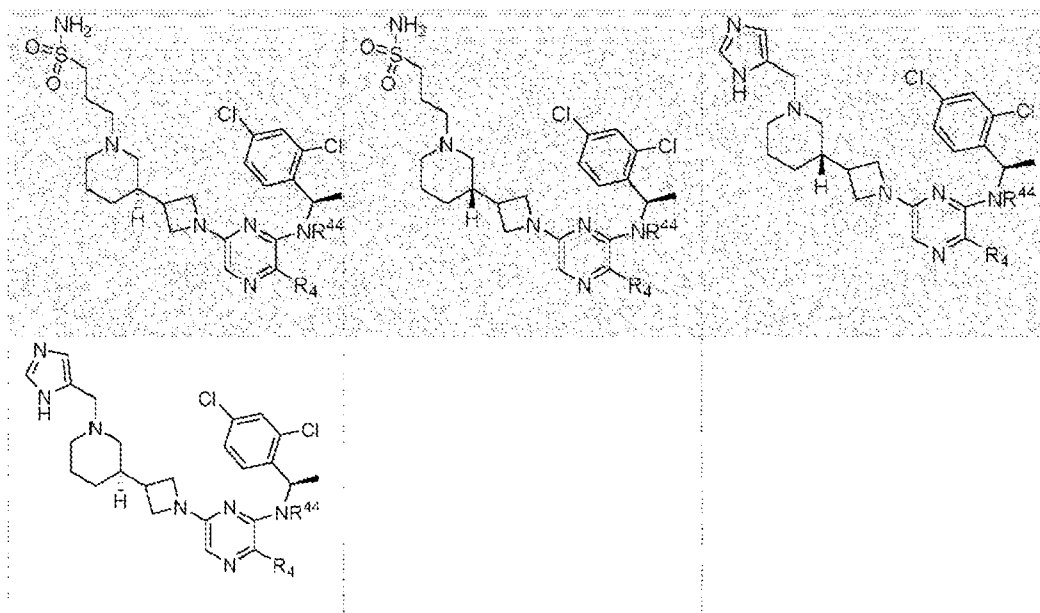




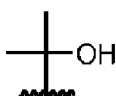






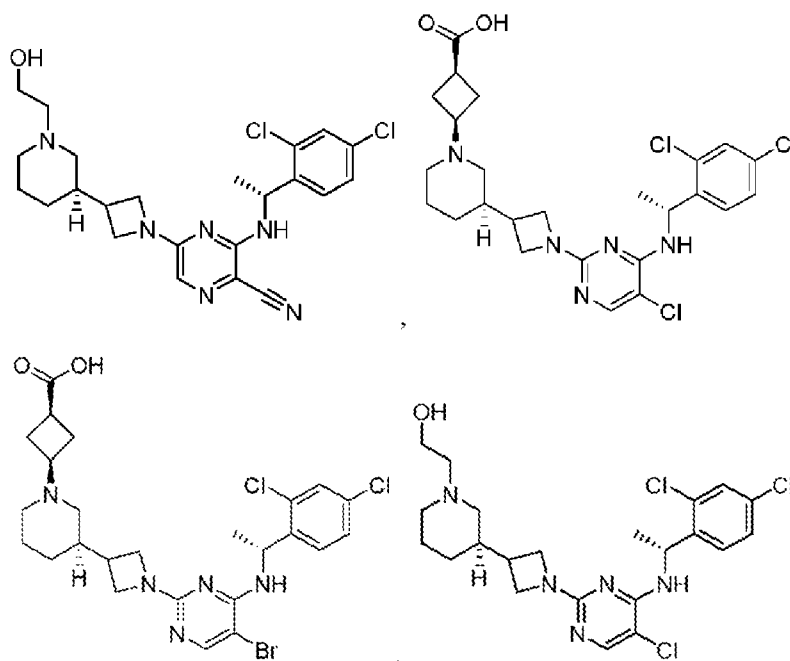


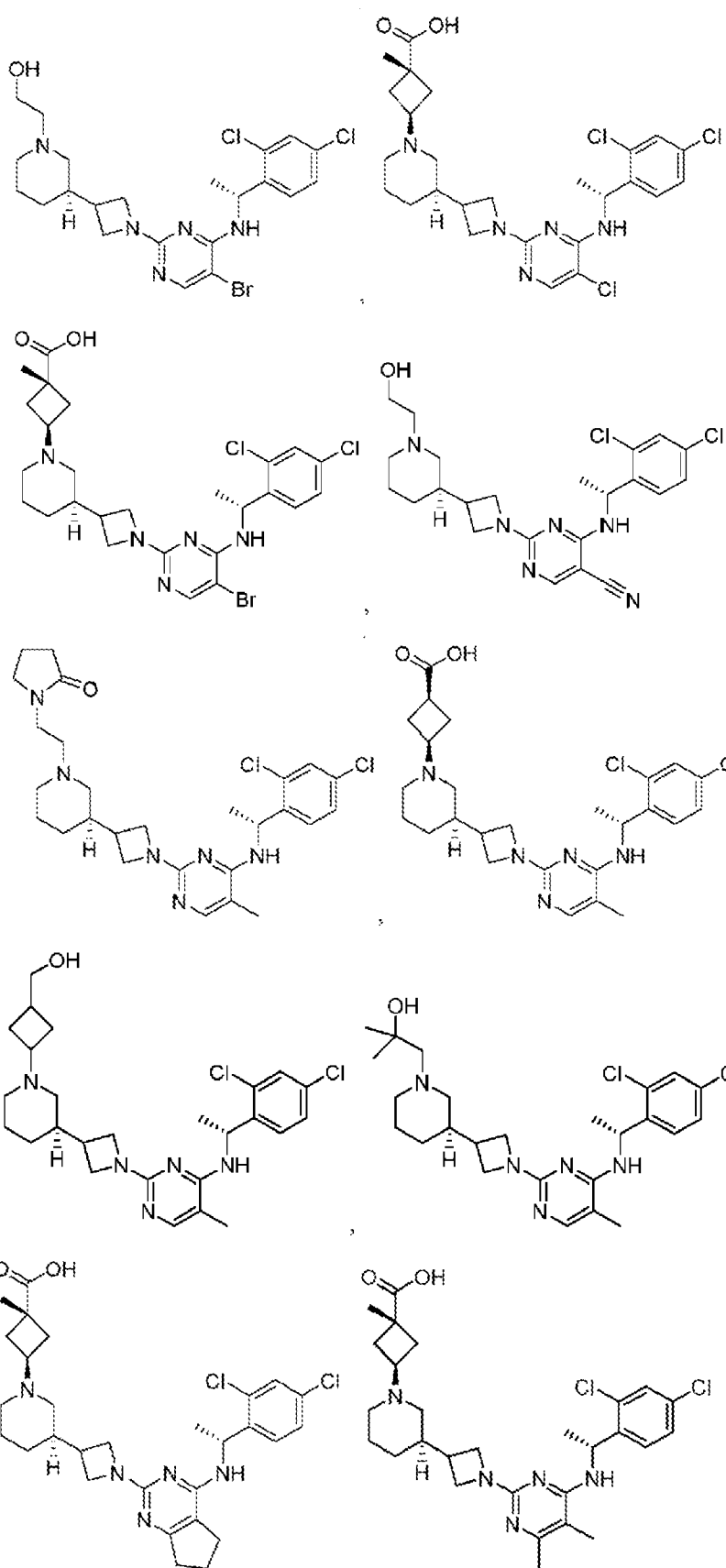
En ciertas realizaciones, los compuestos de la Tabla 2 tienen R^4 seleccionado de hidrógeno, haluro, y alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, los compuestos de la Tabla 2 tienen R^{44} seleccionado de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, los compuestos de la Tabla 2 tienen R^{44} como hidrógeno y R^4 seleccionado de haluro, y C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, los compuestos de la Tabla 2 tienen R^{44} como hidrógeno y R^4 seleccionado de hidrógeno, $-CN$, halógeno, $-CF_3$, $-COOH$, $-COOCH_2CH_3$,

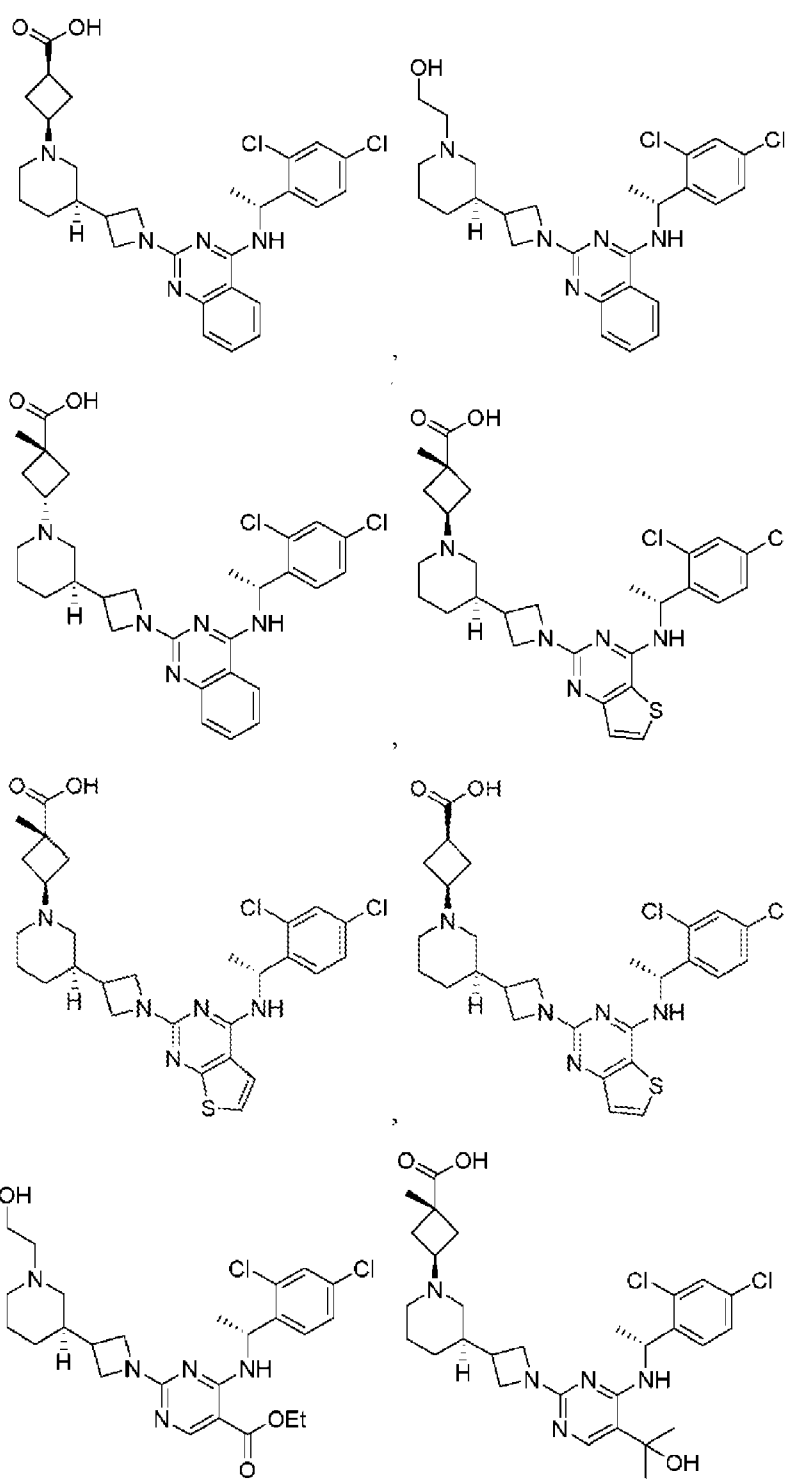


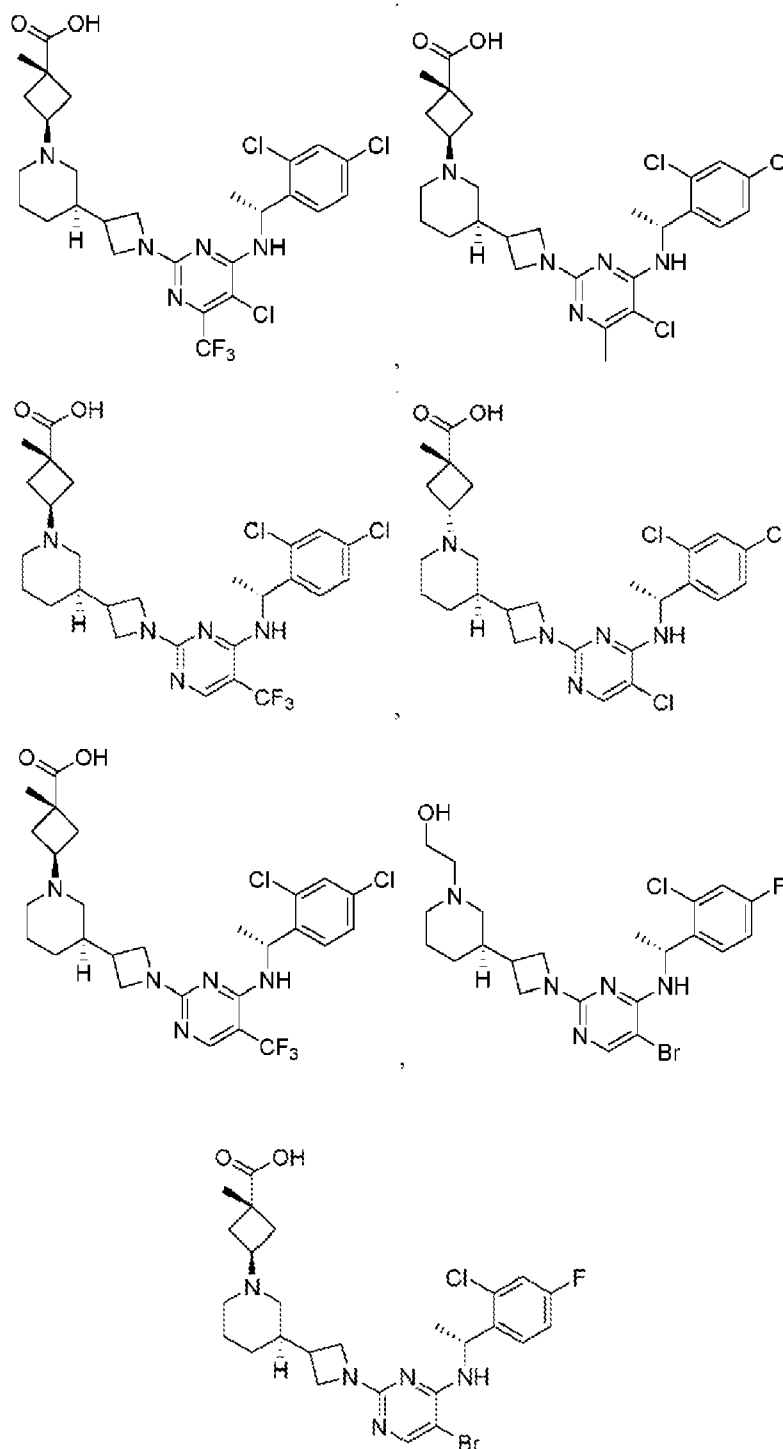
, y $-CH_3$.

10 En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:









o

5

10

15

En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento puede incluir múltiples instancias de un sustituyente (por ejemplo, R³, R⁵, o R⁶ y/u otras variables). En tales realizaciones, cada variable puede opcionalmente ser diferente y estar marcada apropiadamente para distinguir cada grupo para mayor claridad. Por ejemplo, donde cada R³, R⁵, R⁶ es diferente, se les puede denominar, por ejemplo, como R^{3.1}, R^{3.2}, R^{3.3}, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, o R^{6.1}, R^{6.2}, R^{6.3}, R^{6.4}, R^{6.5}, R^{6.6}, R^{6.7}, R^{6.8}, R^{6.9}, o R^{6.10}, respectivamente, en donde la definición de R³ es asumida por (asignada independientemente a) R^{3.1}, R^{3.2}, R^{3.3}, R^{3.4}, R^{3.5}, R⁵ es asumida por (asignada independientemente a) R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, o R⁶ es asumida por (asignada independientemente a) R^{6.1}, R^{6.2}, R^{6.3}, R^{6.4}, R^{6.5}, R^{6.6}, R^{6.7}, R^{6.8}, R^{6.9}, o R^{6.10}. Las variables utilizadas dentro de una definición de R³, R⁵, o R⁶, y/u otras variables que aparecen en múltiples instancias y son diferentes pueden marcarse de manera similar de manera apropiada para distinguir cada grupo para mayor claridad.

En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es una mezcla racémica de todos los estereoisómeros. En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es una mezcla racémica de todos los enantiómeros. En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es una mezcla racémica de dos estereoisómeros opuestos. En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es una mezcla racémica de dos enantiómeros opuestos. En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es un estereoisómero único. En realizaciones, a menos que se indique lo contrario, un compuesto descrito en este documento es un enantiómero único. En realizaciones, el compuesto es un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, en un aspecto, realización, ejemplo, figura, tabla, esquema o reivindicación).

III. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto como se describe en este documento, que incluye realizaciones (por ejemplo, Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII)) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, inhibidores de CCR4) pueden estar en forma de composiciones adecuadas para la administración a un sujeto. En general, dichas composiciones son "composiciones farmacéuticas" que incluyen un compuesto (por ejemplo, inhibidores de CCR4) y uno o más diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables. En realizaciones, el compuesto descrito en este documento (por ejemplo, inhibidor de CCR4) está presente en una cantidad terapéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en los métodos descritos en este documento. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto con el fin de practicar los métodos y usos terapéuticos y profilácticos aquí descritos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para ser compatibles con el método o ruta de administración previstos; en el presente documento se establecen rutas de administración de ejemplo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo (por ejemplo, un inhibidor de la función de CCR4, compuesto descrito en este documento) pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, trociscos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microperlas o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente atrayentes y agradables al paladar. Las tabletas, cápsulas y similares contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para su fabricación. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Las tabletas, cápsulas y similares adecuados para administración oral pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante técnicas conocidas en la técnica para formar tabletas terapéuticas osmóticas de liberación controlada. Los agentes adicionales incluyen partículas biodegradables o biocompatibles o una sustancia polimérica tal como poliésteres, ácidos de poliamina, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianhídridos, ácido poliglicólico, etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina o copolímeros de láctido/glicólido, copolímeros de poliláctido/glicólido o copolímeros de etileno-acetato de vinilo para controlar el suministro de una composición administrada. Por ejemplo, el agente oral puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, mediante el uso de microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina o microcápsulas de poli(metilmetakrilato), respectivamente, o en un sistema de administración de fármacos coloidal. Los sistemas de dispersión coloidal incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microperlas y sistemas basados en lípidos, incluidas emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Los métodos para la preparación de las formulaciones mencionadas anteriormente serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín o celulosa microcristalina, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para su fabricación. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, para heptadecaetilenoxietanol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión y/o conservantes. Se ejemplifican aquí agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábica o goma tragacanto; fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de CCR4 descrito en este documento y uno o más agentes de formulación farmacéutica y fisiológicamente aceptables. Los diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico y bisulfato de sodio), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, metilparabenos, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato), agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, solventes, agentes de relleno, agentes de carga, detergentes, tampones, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Por ejemplo, un vehículo adecuado puede ser una solución salina fisiológica o una solución salina tamponada con citrato, posiblemente suplementada con otros materiales comunes en composiciones farmacéuticas para administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina sérica son otros ejemplos de vehículos. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de tampones que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación contempladas en este documento. Los tampones típicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos débiles, bases débiles o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. A modo de ejemplo, los componentes del tampón pueden ser materiales solubles en agua tales como ácido fosfórico, ácidos tartáricos, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico y sales de los mismos. Los agentes tampón aceptables incluyen, por ejemplo, un tampón Tris; ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES); ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES); sal sódica del ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES); ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS); y ácido N-tris[hidroximetil]metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS).

Una vez formulada una composición farmacéutica, ésta puede almacenarse en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o polvo deshidratado o liofilizado. Estas formulaciones pueden almacenarse en una forma lista para usar, una forma liofilizada que requiere reconstitución antes de su uso, una forma líquida que requiere dilución antes de su uso u otra forma aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona en un recipiente de un solo uso (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa o autoinyector de un solo uso (similar a, por ejemplo, un EpiPen.[®])), mientras que en otras realizaciones se proporciona un recipiente multiusos (por ejemplo, un vial multiusos).

Las formulaciones también pueden incluir portadores para proteger la composición contra una rápida degradación o eliminación del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye liposomas, hidrogeles, profármacos y sistemas de administración microencapsulados. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo solo o en combinación con una cera. Se puede utilizar cualquier aparato de administración de fármacos para administrar un inhibidor de CCR4 (por ejemplo, el compuesto descrito en este documento), incluidos implantes (por ejemplo, bombas implantables) y sistemas de catéter, bombas y dispositivos de inyección lenta, todos los cuales son bien conocidos por el experto en la técnica.

También se pueden utilizar inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, para liberar el compuesto (por ejemplo, inhibidor de CCR4) descrito en este documento durante un período de tiempo definido. Las inyecciones de depósito suelen ser a base de sólidos o de aceite y generalmente comprenden al menos uno de los componentes de formulación aquí establecidos. Una persona con conocimientos básicos en la técnica está familiarizada con las posibles formulaciones y usos de las inyecciones de depósito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados aquí. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes, disolventes y medios de dispersión aceptables que se pueden emplear incluyen agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, Cremophor® EL (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS), etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión; para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, como el ácido oleico, se utilizan en la preparación de inyectables. La absorción prolongada de formulaciones inyectables particulares se puede lograr incluyendo un agente que retrase la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina).

La presente invención contempla la administración de un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, inhibidor de CCR4) en forma de supositorios para administración rectal. Los supositorios se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos (por ejemplo, inhibidor de CCR4) descritos en este documento pueden estar en forma de cualquier otra composición farmacéutica adecuada (por ejemplo, aerosoles para uso nasal o por inhalación) actualmente conocida o desarrollada en el futuro.

IV. Métodos de uso

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para inhibir el receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4), incluyendo el método poner en contacto el CCR4 con un compuesto como se describe en este documento, incluyendo realizaciones (por ejemplo, Fórmula estructural (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (III), (III-1), (IV), (V), (VI), o (VII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en este documento, incluidas las realizaciones (por ejemplo, Fórmula estructural (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (III), (III-1), (IV), (V), (VI), o (VII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en este documento, incluidas las realizaciones (por ejemplo, la Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio. En realizaciones, los métodos para tratar una enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio divulgados en este documento incluyen además la coadministración de un agente antiinflamatorio en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En realizaciones, el antiinflamatorio es talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), donante de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxygenasa (CINOD), glucocorticosteroide, metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina, analgésico; diacereína, derivado del ácido hialurónico o suplemento nutricional.

En realizaciones, la enfermedad o trastorno es lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjögren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis,

ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitíligo, asma, asma alérgico, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis o dermatitis atópica.

- 5 En realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico. En realizaciones, los métodos para tratar una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico divulgados en este documento incluyen además la coadministración de un agente cardiovascular o un agente para trastornos metabólicos en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En realizaciones, el
- 10 agente cardiovascular es un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2, un agente reductor de lípidos, un modulador de la morfología de las células sanguíneas, un trombolítico o un anticoagulante.
- 15 En realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además la coadministración de un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En realizaciones, el
- 20 agente quimioterapéutico o agente anticanceroso es un fármaco antiproliferativo/antineoplásico, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un agente antimitótico, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente citostático, un regulador descendente del receptor de estrógeno, un antiandrógeno, un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH, un progestágeno, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente que inhibe la invasión de células cancerosas, un inhibidor de la función del factor de crecimiento, un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; un agente antiangiogénico, un agente que daña los vasos sanguíneos, un agente utilizado en terapia antisentido, un antisentido anti-ras, un agente utilizado en terapia génica, un agente inmunoterapéutico o un anticuerpo. En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además la coadministración de un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un
- 35 inhibidor de CCR4, un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4 o un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB). En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además la coadministración de un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un
- 40 inhibidor de CCR4, un agente inmunomodulador o un agente de la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

- En realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad inflamatoria intestinal. En realizaciones, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide. En realizaciones, la enfermedad o trastorno es psoriasis. En realizaciones, la enfermedad o trastorno incluye trastornos relacionados con alergias (por ejemplo, hipersensibilidad y respuestas anafilácticas); trastornos gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis); psoriasis y dermatosis inflamatorias (por ejemplo, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatomiositis, urticaria y prurito); vasculitis; esclerodermia; asma, COPD y enfermedades alérgicas respiratorias (por ejemplo, rinitis alérgica y enfermedades pulmonares por hipersensibilidad); enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis (por ejemplo, reumatoide y psoriásica), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I y glomerulonefritis; rechazo de injertos (por ejemplo, rechazo de aloinjertos); rechazo de trasplantes (por ejemplo, de órganos sólidos); cánceres, como leucemias, linfomas y cánceres metastásicos, particularmente tumores sólidos (por ejemplo, cánceres gástricos); y otras enfermedades en las que se desea la inhibición de respuestas inflamatorias y/o inmunes no
- 55 deseadas, como aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis y sinusitis. En realizaciones particulares, la enfermedad, trastorno o afección mediada por CCR4 es asma, COPD, rinitis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis y dermatitis de contacto. En realizaciones, la enfermedad o trastorno incluye fibrosis pulmonar, inflamación hepática, asma, dermatitis atópica, cáncer (por ejemplo, carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, melanoma cutáneo de la piel, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón) o desarrollo de granuloma.
- 60

En realizaciones, el método incluye además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en este documento, incluidas las realizaciones (por ejemplo, la Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En realizaciones, la administración de los compuestos descritos en este documento para el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el sistema inmunológico, la inflamación o el cáncer. Estas enfermedades, trastornos y afecciones se describen en detalle en otra parte, al igual que otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse con compuestos (por ejemplo, inhibidores de CCR4) descritos en este documento.
- 10 Con frecuencia resulta beneficioso mejorar una o más propiedades físicas de las modalidades de tratamiento divulgadas en este documento y/o la manera en que se administran. Las mejoras de las propiedades físicas incluyen, por ejemplo, métodos para aumentar la solubilidad en agua, la biodisponibilidad, la vida media sérica y/o la vida media terapéutica; y/o modular la actividad biológica. Las modificaciones conocidas en la técnica incluyen pegilación, fusión de Fc y fusión de albúmina. Aunque generalmente se asocian con agentes de
- 15 moléculas grandes (por ejemplo, polipéptidos), dichas modificaciones se han evaluado recientemente con moléculas pequeñas particulares. A modo de ejemplo, Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(9):3370-73) describen un agonista de molécula pequeña del receptor de adenosina 2a conjugado al dominio Fc de inmunoglobulina. El conjugado de molécula pequeña-Fc mantuvo potentes interacciones con el receptor Fc y el receptor de adenosina 2a y mostró propiedades superiores en comparación con la molécula pequeña no conjugada. También se ha descrito la unión covalente de moléculas de PEG a terapias de moléculas pequeñas
- 20 (Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38:421-44).

En realizaciones, los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de la IBD (por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, ambas enfermedades idiopáticas crónicas que pueden afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal y están asociadas con muchos efectos adversos, y

25 los pacientes con colitis ulcerosa prolongada tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon). Los tratamientos actuales para la IBD están dirigidos a controlar los síntomas inflamatorios, y aunque ciertos agentes (por ejemplo, corticosteroides, aminosalicilatos y agentes inmunosupresores estándar [por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y metotrexato]) han tenido un éxito limitado, la terapia a largo plazo puede causar daño hepático (por ejemplo, fibrosis o cirrosis) y supresión de la médula ósea, y los pacientes a menudo se vuelven refractarios a dichos tratamientos.

30

Los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar para aumentar o mejorar una respuesta inmune; para mejorar la inmunización, incluido el aumento de la eficacia de la vacuna; y para aumentar la inflamación. Las deficiencias inmunitarias asociadas con enfermedades de inmunodeficiencia, tratamiento

35 médico inmunosupresor, infecciones agudas y/o crónicas y envejecimiento se pueden tratar utilizando los compuestos descritos en este documento. Los compuestos descritos en este documento también se pueden utilizar para estimular el sistema inmunológico de pacientes que sufren de supresión inmunológica inducida iatrogénicamente, incluidos aquellos que se han sometido a trasplantes de médula ósea, quimioterapia o radioterapia.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto o sal farmacéutica del mismo se puede utilizar para tratar

40 o prevenir una afección o trastorno proliferativo, incluyendo un cáncer, por ejemplo, cáncer de útero, cérvix, mama, próstata, testículos, tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, orofaringe, estómago, intestino delgado o grueso, colon o recto), riñón, célula renal, vejiga, hueso, médula ósea, piel, cabeza o cuello, hígado, vesícula biliar, corazón, pulmón, páncreas, glándula salival, glándula suprarrenal, tiroides, cerebro (por ejemplo, gliomas), ganglios, sistema nervioso central (CNS) y sistema nervioso periférico (PNS), y cánceres del sistema hematopoyético y del sistema inmunológico (por ejemplo, bazo o timo). Las realizaciones son métodos para

45 tratar o prevenir otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con el cáncer, incluidos, por ejemplo, tumores inmunogénicos, tumores no inmunogénicos, tumores latentes, cánceres inducidos por virus (por ejemplo, cánceres de células epiteliales, cánceres de células endoteliales, carcinomas de células escamosas y virus del papiloma), adenocarcinomas, linfomas, carcinomas, melanomas, leucemias, mielomas, sarcomas, teratocarcinomas, cánceres inducidos químicamente, metástasis y angiogénesis. En realizaciones se incluye la reducción de la tolerancia a una célula tumoral o un antígeno de una célula cancerosa, por ejemplo,

50 modulando la actividad de una célula T reguladora y/o una célula T CD8+ (véase, por ejemplo, Ramirez-Montagut, et al. (2003) Oncogene 22:3180-87; and Sawaya, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:1501-09). En algunas realizaciones, el tumor o cáncer es cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma,

55 cáncer de pulmón, glioblastoma o leucemia. En realizaciones particulares, el cáncer es cáncer gástrico. El uso de los términos enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con el cáncer se refiere en sentido amplio a afecciones que están asociadas, directa o indirectamente, con el cáncer, e incluye, por ejemplo, la angiogénesis y las afecciones precancerosas como la displasia. En realizaciones, el cáncer es carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma de páncreas, melanoma cutáneo de piel,

60 cáncer de colon, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón.

En realizaciones, un cáncer puede ser metastásico o estar en riesgo de volverse metastásico, o puede ocurrir en un tejido difuso, incluidos los cánceres de la sangre o la médula ósea (por ejemplo, leucemia). En algunas realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para superar la tolerancia de las células T.

- 5 En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar una afección proliferativa, cáncer, tumor o afección precancerosa con un compuesto descrito en este documento y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional, cuyos ejemplos se establecen en otra parte del presente documento.

También se divulgan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para tratar y/o prevenir una condición proliferativa, cáncer, tumor o enfermedad, trastorno o condición precancerosa con un compuesto descrito en este documento.

En realizaciones dirigidas a métodos de tratamiento del cáncer, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento da como resultado una tasa de supervivencia del cáncer mayor que la tasa de supervivencia del cáncer observada mediante la administración de cualquiera de los agentes solo. En realizaciones adicionales relacionadas con métodos para tratar el cáncer, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, inhibidor de CCR4) da como resultado una reducción del tamaño del tumor o una desaceleración del crecimiento del tumor mayor que la reducción del tamaño del tumor o del crecimiento del tumor observada después de la administración de cualquiera de los agentes solo. En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además administrar un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso en combinación con un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de Fórmula estructural (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IId), (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), (IId-5), (IId-6), (IId-7), (IId-8), (IId-9), (IV), (V), (VI), o (VII)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones, el agente quimioterapéutico o agente anticanceroso es un fármaco antiproliferativo/antineoplásico, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un agente antimitótico, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente citostático, un regulador descendente del receptor de estrógeno, un antiandrógeno, un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH, un progestágeno, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente que inhibe la invasión de células cancerosas, un inhibidor de la función del factor de crecimiento, un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; un agente antiangiogénico, un agente que daña los vasos sanguíneos, un agente utilizado en terapia antisentido, un antisentido anti-ras, un agente utilizado en terapia génica, un agente inmunoterapéutico o un anticuerpo. En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un inhibidor de CCR4, un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4 o un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB). En realizaciones, los métodos para tratar el cáncer divulgados en este documento incluyen además la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un inhibidor de CCR4, un agente que puede ser un modulador inmunológico o un agente de la Tabla 1.

La inhibición de la actividad de CCR4 también puede representar una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones neurológicas, neuropsiquiátricas, neurodegenerativas u otras que tengan alguna asociación con el sistema nervioso central, incluidos los trastornos asociados con el deterioro de la función cognitiva y/o la función motora. Muchas de estas enfermedades, trastornos y afecciones comprenden un componente inmunológico y/o inflamatorio. En realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Parkinson, síndrome extrapiramidal (EPS), distonía, acatisia, discinesia tardía, síndrome de piernas inquietas, epilepsia, movimiento periódico de las extremidades durante el sueño, trastornos por déficit de atención, depresión, ansiedad, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia subaracnoidea o lesión cerebral traumática.

Las realizaciones de la presente invención contemplan la administración de los compuestos descritos en este documento a un sujeto para el tratamiento o la prevención de cualquier otro trastorno que pueda beneficiarse de al menos algún nivel de modulación de CCR4. Dichas enfermedades, trastornos y afecciones pueden incluir, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), incluyendo bronquitis crónica y enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica o de contacto, urticaria, rinitis alérgica, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, trombosis, lesión por reperusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y dolor. Otras enfermedades, trastornos y afecciones incluyen la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la sinusitis fúngica alérgica, el asma grave con sensibilización fúngica y las enfermedades que implican un papel patógeno de los hongos, incluida la invasión o colonización (como la aspergilosis invasiva, el aspergiloma o la candidiasis).

En realizaciones, la enfermedad o trastorno incluye trastornos cardiovasculares (por ejemplo, isquemia cardíaca), metabólicos (por ejemplo, desarrollo de diabetes insulinitis), hepáticos (por ejemplo, fibrosis hepática, NASH y NAFLD), oftalmológicos (por ejemplo, retinopatía diabética) y renales (por ejemplo, insuficiencia renal).

Se describe en este documento la administración de los compuestos descritos en este documento, y composiciones (por ejemplo, sales farmacéuticas, composición farmacéutica) de los mismos, de cualquier manera apropiada. Las rutas de administración adecuadas incluyen oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, subcutánea (por ejemplo, inyección o implante), intraperitoneal, intracisternal, intraarticular, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa) e intracerebroventricular), nasal, vaginal, sublingual, intraocular, rectal, tópica (por ejemplo, transdérmica), bucal e inhalación. También se pueden utilizar inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, para liberar los compuestos divulgados en este documento durante un período de tiempo definido. En realizaciones, la administración es administración oral.

También se divulgan, aunque no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para tratar y/o prevenir ciertas enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular y/o el metabolismo, así como trastornos asociados con las mismas, con un compuesto descrito en este documento.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto en una cantidad que depende, por ejemplo, del objetivo de la administración (por ejemplo, el grado de resolución deseado); la edad, el peso, el sexo y la salud y condición física del sujeto al que se le está administrando la formulación; la ruta de administración; y la naturaleza de la enfermedad, trastorno, condición o síntoma del mismo. El régimen de dosificación también puede tener en cuenta la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto adverso asociado con el agente o agentes que se administran. Las dosis efectivas y los regímenes de dosificación se pueden determinar fácilmente a partir de, por ejemplo, ensayos de seguridad y aumento de dosis, estudios *in vivo* (por ejemplo, modelos animales) y otros métodos conocidos por el técnico experto.

En general, los parámetros de dosificación dictan que la cantidad de la dosificación debe ser menor que una cantidad que podría ser irreversiblemente tóxica para el sujeto (la dosis máxima tolerada (MTD)) y no menor que una cantidad requerida para producir un efecto medible en el sujeto. Estas cantidades están determinadas, por ejemplo, por los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados con ADME, teniendo en cuenta la ruta de administración y otros factores.

Una dosis efectiva (ED) es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en una fracción de los sujetos que lo toman. La "dosis efectiva media" o ED50 de un agente es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en el 50% de la población a la que se administra. Aunque la ED50 se utiliza comúnmente como una medida de expectativa razonable del efecto de un agente, no es necesariamente la dosis que un médico podría considerar apropiada tomando en consideración todos los factores relevantes. Así, en algunas situaciones la cantidad efectiva es mayor que la ED50 calculada, en otras situaciones la cantidad efectiva es menor que la ED50 calculada, y en otras situaciones la cantidad efectiva es la misma que la ED50 calculada.

Además, una dosis eficaz de los compuestos de la presente invención puede ser una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis a un sujeto, produce un resultado deseado en relación con un sujeto sano. Por ejemplo, para un sujeto que experimenta un trastorno particular, una dosis efectiva puede ser una que mejore un parámetro de diagnóstico, medida, marcador y similares de ese trastorno en al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90% o más del 90%, donde 100% se define como el parámetro de diagnóstico, medida, marcador y similares exhibidos por un sujeto normal.

En realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse (por ejemplo, por ruta oral) en niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una, dos, tres, cuatro o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Para la administración de un agente oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de tabletas, cápsulas y similares que contienen de 0.05 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 125.0, 150.0, 175.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del ingrediente activo. Pueden estar presentes uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 g y aproximadamente 2.0 g.

En realizaciones, la dosificación del compuesto deseado está contenida en una "forma de dosificación unitaria". La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas, cada una de las cuales incluye una cantidad predeterminada del compuesto (por ejemplo, inhibidor de CCR4), suficiente para producir el efecto deseado. Se apreciará que los parámetros de una forma de dosificación unitaria dependerán del agente particular y del efecto que se desee lograr.

V. Kits

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un kit que incluye un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un inhibidor de CCR4) o composiciones farmacéuticas del mismo. Los kits pueden tener la forma de una estructura física que alberga diversos componentes, como se describe a continuación, y pueden utilizarse, por ejemplo, para practicar los métodos descritos anteriormente.

- 5 Un kit puede incluir uno o más de los compuestos divulgados en este documento (por ejemplo, proporcionados en un recipiente estéril), que pueden estar en forma de una composición farmacéutica adecuada para su administración a un sujeto. Los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, inhibidores de CCR4) se pueden proporcionar en una forma que esté lista para usar (por ejemplo, una tableta o cápsula) o en una forma que requiera, por ejemplo, reconstitución o dilución (por ejemplo, un polvo) antes de la administración.
- 10 Cuando el compuesto (por ejemplo, el inhibidor de CCR4) está en una forma que necesita ser reconstituido o diluido por un usuario, el kit también puede incluir diluyentes (por ejemplo, agua esterilizada), tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables y similares, envasados con el compuesto o por separado del mismo. Cada componente del kit puede estar encerrado dentro de un contenedor individual, y todos los distintos contenedores pueden estar dentro de un único paquete. Un kit de la presente invención puede estar diseñado
- 15 para las condiciones necesarias para mantener adecuadamente los componentes alojados en el mismo (por ejemplo, refrigeración o congelación).

Un kit puede contener una etiqueta o un prospecto que incluya información de identificación de los componentes e instrucciones para su uso (por ejemplo, parámetros de dosificación, farmacología clínica de los ingredientes activos, incluido el mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinamia, efectos adversos,

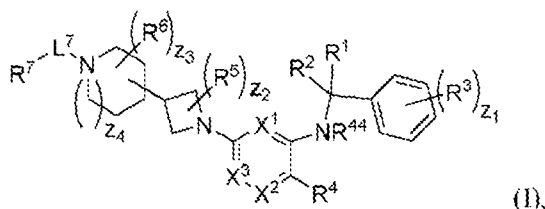
20 contraindicaciones, etc.). Las etiquetas o insertos pueden incluir información del fabricante, como números de lote y fechas de vencimiento. La etiqueta o el prospecto pueden estar, por ejemplo, integrados en la estructura física que alberga los componentes, contenidos por separado dentro de la estructura física o fijados a un componente del kit (por ejemplo, una ampolla, un tubo o un vial).

Las etiquetas o insertos pueden incluir adicionalmente, o estar incorporados en, un medio legible por ordenador, tal como un disco (por ejemplo, disco duro, tarjeta, disco de memoria), un disco óptico tal como CD o DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, cinta magnética, o un medio de almacenamiento eléctrico tal como RAM y ROM o híbridos de estos tales como medios de almacenamiento magnéticos/ópticos, medios FLASH o tarjetas de tipo memoria. En algunas realizaciones, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se proporcionan

25 medios para obtener las instrucciones de una fuente remota, por ejemplo, a través de Internet.

30 VI. Realizaciones - Divulgadas pero no reivindicadas

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- X¹ es CR⁸ o N;
- 35 X² es CR⁹ o N;
- X³ es CR¹⁰ o N;
- n₁, n₂, n₃, n₄, n₅, n₆, n₇, n₈, n₉, n₁₀, y n₄₄ son independientemente un número entero de 0 a 4;
- m₁, m₂, m₃, m₄, m₅, m₆, m₇, m₈, m₉, m₁₀, v₁, v₂, v₃, v₄, v₅, v₆, v₇, v₈, v₉, v₁₀, y v₄₄ son independientemente 1 o 2;
- 40 z₁ es un número entero de 0 a 5;
- z₂ es un número entero de 0 a 4;
- z₃ es un número entero de 0 a 11;
- z₄ es un número entero de 0 a 2;

L^7 es un enlace -O-, -S-, -NR^{7.2B}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

5 R^1 es hidrógeno, halógeno, -CX^{1.1}₃, -CHX^{1.1}₂, -CH₂X^{1.1}, -CN, -N₃, -SO_{n1}R^{1A}, -SO_{v1}NR^{1BR1C}, -NHN^{1BR1C}, -ONR^{1BR1C}, -NHC(O)NHN^{1BR1C}, -NHC(O)NR^{1BR1C}, -N(O)_{m1}, -NR^{1BR1C}, -C(O)R^{1D}, -C(O)OR^{1D}, -C(O)NR^{1BR1C}, -OR^{1A}, -NR^{1B}SO₂R^{1A}, -NR^{1B}C(O)R^{1D}, -NR^{1B}C(O)OR^{1D}, -NR^{1B}OR^{1D}, -OCX^{1.1}₃, -OCHX^{1.1}₂, -OCH₂X^{1.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 R^2 es hidrógeno, halógeno, -CX^{2.1}₃, -CHX^{2.1}₂, -CH₂X^{2.1}, -CN, -N₃, -SO_{n2}R^{2A}, -SO_{v2}NR^{2BR2C}, -NHN^{2BR2C}, -ONR^{2BR2C}, -NHC(O)NHN^{2BR2C}, -NHC(O)NR^{2BR2C}, -N(O)_{m2}, -NR^{2BR2C}, -C(O)R^{2D}, -C(O)OR^{2D}, -C(O)NR^{2BR2C}, -OR^{2A}, -NR^{2B}SO₂R^{2A}, -NR^{2B}C(O)R^{2D}, -NR^{2B}C(O)OR^{2D}, -NR^{2B}OR^{2D}, -OCX^{2.1}₃, -OCHX^{2.1}₂, -OCH₂X^{2.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 R^3 es independientemente halógeno, -CX^{3.1}₃, -CHX^{3.1}₂, -CH₂X^{3.1}, -CN, -N₃, -SO_{n3}R^{3A}, -SO_{v3}NR^{3BR3C}, -NHN^{3BR3C}, -ONR^{3BR3C}, -NHC(O)NHN^{3BR3C}, -NHC(O)NR^{3BR3C}, -N(O)_{m3}, -NR^{3BR3C}, -C(O)R^{3D}, -C(O)OR^{3D}, -C(O)NR^{3BR3C}, -OR^{3A}, -NR^{3B}SO₂R^{3A}, -NR^{3B}C(O)R^{3D}, -NR^{3B}C(O)OR^{3D}, -NR^{3B}OR^{3D}, -OCX^{3.1}₃, -OCHX^{3.1}₂, -OCH₂X^{3.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 R^4 es hidrógeno, halógeno, -CX^{4.1}₃, -CHX^{4.1}₂, -CH₂X^{4.1}, -CN, -N₃, -SO_{n4}R^{4A}, -SO_{v4}NR^{4BR4C}, -NHN^{4BR4C}, -ONR^{4BR4C}, -NHC(O)NHN^{4BR4C}, -NHC(O)NR^{4BR4C}, -N(O)_{m4}, -NR^{4BR4C}, -C(O)R^{4D}, -C(O)OR^{4D}, -C(O)NR^{4BR4C}, -OR^{4A}, -NR^{4B}SO₂R^{4A}, -NR^{4B}C(O)R^{4D}, -NR^{4B}C(O)OR^{4D}, -NR^{4B}OR^{4D}, -OCX^{4.1}₃, -OCHX^{4.1}₂, -OCH₂X^{4.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o cuando X² es CR⁹, entonces R⁴ y R⁹ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 R^5 es independientemente halógeno, oxo, -CX^{5.1}₃, -CHX^{5.1}₂, -CH₂X^{5.1}, -CN, -N₃, -SO_{n5}R^{5A}, -SO_{v5}NR^{5BR5C}, -NHN^{5BR5C}, -ONR^{5BR5C}, -NHC(O)NHN^{5BR5C}, -NHC(O)NR^{5BR5C}, -N(O)_{m5}, -NR^{5BR5C}, -C(O)R^{5D}, -C(O)OR^{5D}, -C(O)NR^{5BR5C}, -OR^{5A}, -NR^{5B}SO₂R^{5A}, -NR^{5B}C(O)R^{5D}, -NR^{5B}C(O)OR^{5D}, -NR^{5B}OR^{5D}, -OCX^{5.1}₃, -OCHX^{5.1}₂, -OCH₂X^{5.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 R^6 es independientemente halógeno, oxo, -CX^{6.1}₃, -CHX^{6.1}₂, -CH₂X^{6.1}, -CN, -N₃, -SO_{n6}R^{6A}, -SO_{v6}NR^{6BR6C}, -NHN^{6BR6C}, -ONR^{6BR6C}, -NHC(O)NHN^{6BR6C}, -NHC(O)NR^{6BR6C}, -N(O)_{m6}, -NR^{6BR6C}, -C(O)R^{6D}, -C(O)OR^{6D}, -C(O)NR^{6BR6C}, -OR^{6A}, -NR^{6B}SO₂R^{6A}, -NR^{6B}C(O)R^{6D}, -NR^{6B}C(O)OR^{6D}, -NR^{6B}OR^{6D}, -OCX^{6.1}₃, -OCHX^{6.1}₂, -OCH₂X^{6.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 R^7 es hidrógeno, halógeno, -CX^{7.1}₃, -CHX^{7.1}₂, -CH₂X^{7.1}, -CN, -N₃, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7BR7C}, -NHN^{7BR7C}, -ONR^{7BR7C}, -NHC(O)NHN^{7BR7C}, -NHC(O)NR^{7BR7C}, -N(O)_{m7}, -NR^{7BR7C}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -OR^{7A}, -NR^{7B}SO₂R^{7A}, -NR^{7B}C(O)R^{7D}, -NR^{7B}C(O)OR^{7D}, -NR^{7B}OR^{7D}, -OCX^{7.1}₃, -OCHX^{7.1}₂, -OCH₂X^{7.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

40 R^8 es hidrógeno, halógeno, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -N₃, -SO_{n8}R^{8A}, -SO_{v8}NR^{8BR8C}, -NHN^{8BR8C}, -ONR^{8BR8C}, -NHC(O)NHN^{8BR8C}, -NHC(O)NR^{8BR8C}, -N(O)_{m8}, -NR^{8BR8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8BR8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, -OCH₂X^{8.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

45 R^9 es hidrógeno, halógeno, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -N₃, -SO_{n9}R^{9A}, -SO_{v9}NR^{9BR9C}, -NHN^{9BR9C}, -ONR^{9BR9C}, -NHC(O)NHN^{9BR9C}, -NHC(O)NR^{9BR9C}, -N(O)_{m9}, -NR^{9BR9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9BR9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, -OCH₂X^{9.1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

sustituído, o cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X^2 es CR^9 y X^3 es CR^{10} , entonces R^9 y R^{10} pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, -CX^{10,1}₃, -CHX^{10,1}₂, -CH₂X^{10,1}, -CN, -N₃, - SO_{n10}R^{10A}, -SO_{v10}NR^{10BR10C}, -NHNR^{10BR10C}, -ONR^{10BR10C}, -NHC(O)NHNR^{10BR10C}, -NHC(O)NR^{10BR10C}, -N(O)_{m10}, -NR^{10BR10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10BR10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10,1}₃, -OCHX^{10,1}₂, -OCH₂X^{10,1}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X² es CR⁹ y X³ es CR¹⁰, entonces R⁹ y R¹⁰ pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁴⁴ es hidrógeno, -CX^{44.1}₃, -CHX^{44.1}₂, -CH₂X^{44.1}, -SO_{n44}R^{44A}, -SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}, -C(O)R^{44D}, -C(O)OR^{44D}, -C(O)NR^{44B}R^{44C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{7.2B}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{44A}, R^{44B}, R^{44C} y R^{44D} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBF₃, -Cl₃, -COOH, -CONH₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{44B}, y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

$X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}$, y $X^{44.1}$ son independientemente -Cl, -Br, -I o -F;

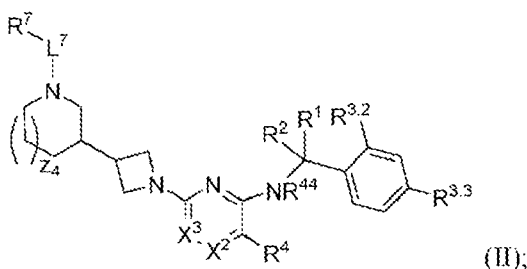
en donde al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 es N.

Realización 2. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde z_2 es 0.

Realización 3. El compuesto de la realización 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde z4 es 1.

Realización 4. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde z1 es 2.

Realización 5. El compuesto de una de las realizaciones s1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural (II):



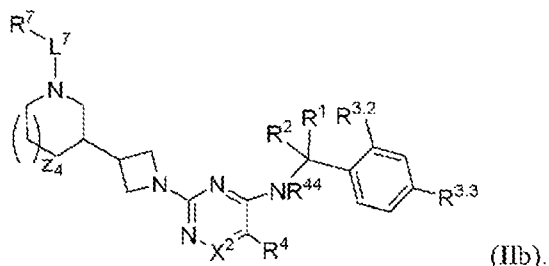
en donde

R⁴ es hidrógeno, -CX^{4.1}₃, -CN-, -C(O)NR^{4B}R^{4C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{3,2} es hidrógeno, halógeno, -CX^{3,2}, -CHX^{3,2}, -CH₂X^{3,2}, -CN, -N₃, -SO_{n,3}-R^{3,2A}, -SO_{v,3,2}NR^{3,2B}R^{3,2C}, -NHNR^{3,2B}R^{3,2C}, -ONR^{3,2B}R^{3,2C}, -NHC(O)NHNR^{3,2B}R³, -NHC(O)NR^{3,2B}R^{3,2C}, -N(O)_{m,3,2}, -NR^{3,2B}R^{3,2C}, -C(O)R^{3,2D}, -C(O)OR^{3,2D}, -C(O)NR^{3,2B}R^{3,2C}, -OR^{3,2A}, -NR^{3,2B}SO₂R^{3,2A}, -NR^{3,2B}C(O)R^{3,2D}, -NR^{3,2B}C(O)OR^{3,2D}, -NR^{3,2B}OR^{3,2D}, -OCX^{3,2}, -OCHX^{3,2}, -OCH₂X^{3,2}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 5 $R^{3.3}$ es hidrógeno, halógeno, $-CX^{3.3}_3$, $-CHX^{3.3}_2$, $-CH_2X^{3.3}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3.3}R^{3.3A}$, $-SO_{v3.3}NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-NHNHNR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-ONR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-NHC(O)NHNHNR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-NHC(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-N(O)_{m3.3}$, $-NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-C(O)R^{3.3D}$, $-C(O)OR^{3.3D}$, $-C(O)NR^{3.3B}R^{3.3C}$, $-OR^{3.3A}$, $-NR^{3.3B}SO_2R^{3.3A}$, $-NR^{3.3B}C(O)R^{3.3D}$, $-NR^{3.3B}C(O)OR^{3.3D}$, $-NR^{3.3B}OR^{3.3D}$, $-OCX^{3.3}_3$, $-OCHX^{3.3}_2$, $-OCH_2X^{3.3}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 10 $R^{3.2A}$, $R^{3.2B}$, $R^{3.2C}$, $R^{3.2D}$, $R^{3.3A}$, $R^{3.3B}$, $R^{3.3C}$ y $R^{3.3D}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes $R^{3.2B}$, $R^{3.2C}$, $R^{3.3B}$ y $R^{3.3C}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;
- $n3.2$ y $n3.3$ son independientemente un número entero de 0 a 4;
- $m3.2$, $m3.3$, $v3.2$ y $v3.3$ son independientemente 1 o 2; y
- 15 $X^{3.2}$ y $X^{3.3}$ son independientemente $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

Realización 6. El compuesto de la Realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIb):



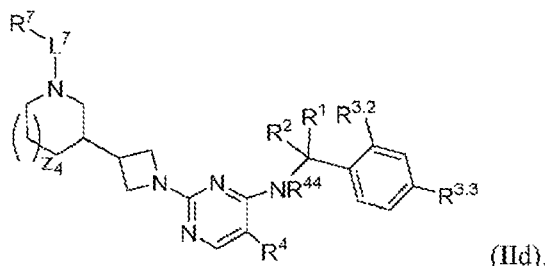
- 20 Realización 7. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X^2 es CR^9 ; y

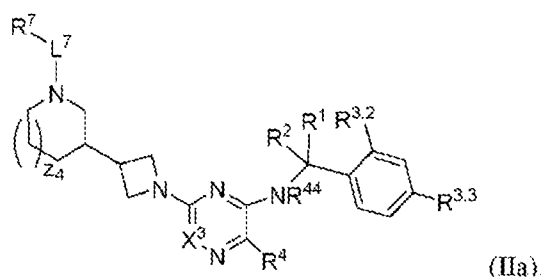
R^9 es hidrógeno, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, o alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido.

Realización 8. El compuesto de la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es hidrógeno, $-CF_3$, o metilo no sustituido.

- 25 Realización 9. El compuesto de la realización 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIc):



Realización 10. El compuesto de la realización 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIa):



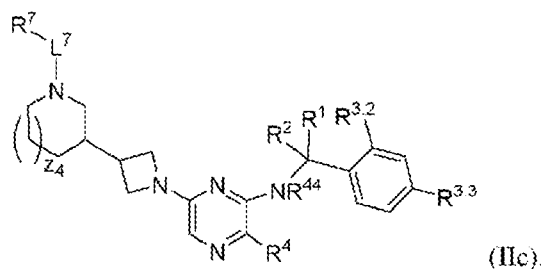
Realización 11. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 5 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X^3 es CR^{10} ; y

- 5 R^{10} es hidrógeno, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, o alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido.

Realización 12. El compuesto de la realización 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es hidrógeno o $-CN$.

Realización 13. El compuesto de la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene Fórmula estructural (IIc):



10

Realización 14. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}_3$, $-OCHX^{4.1}_2$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, o heteroalquilo sustituido o no sustituido.

- 15 Realización 15. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros sustituido o no sustituido.

Realización 16. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-CF_3$, o $-CH_3$.

- 20 Realización 17. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X^2 es CR^9 ; y

R^4 y R^9 se unen para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 25 Realización 18. El compuesto de la realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^9 se unen para formar un C_5 - C_7 cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

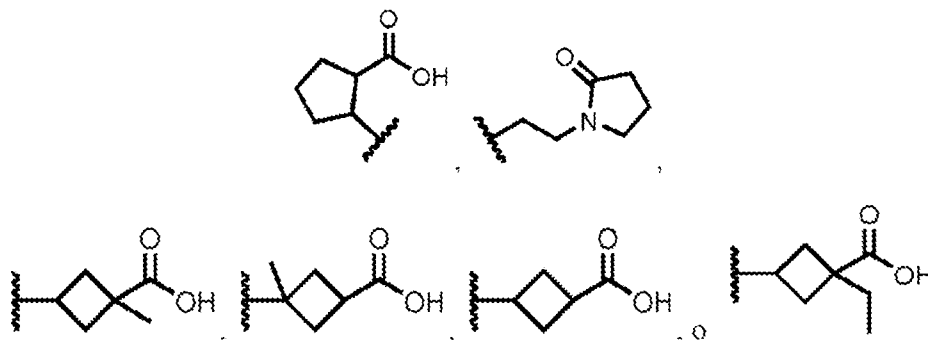
- 30 Realización 19. El compuesto de la realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^9 se unen para formar un cicloalquilo C_5 - C_7 no sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros no sustituido, fenilo no sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido.

Realización 20. El compuesto de la realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^9 se unen para formar un C_5 cicloalquilo no sustituido, fenilo no sustituido, o fenilo no sustituido.

- 35 Realización 21. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{44} es hidrógeno.

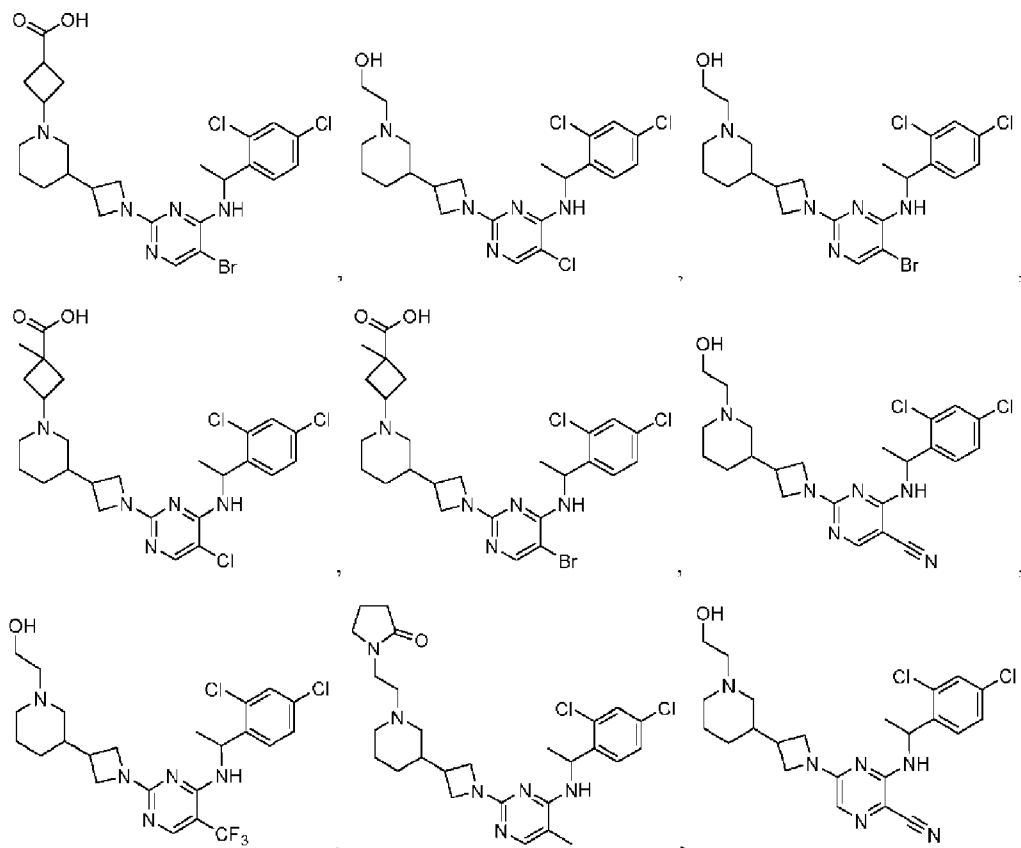
- Realización 22. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido.
- 5 Realización 23. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es alquilo sustituido o no sustituido.
- Realización 24. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -CH₃.
- Realización 25. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno.
- 10 Realización 26. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es alquilo sustituido o no sustituido.
- Realización 27. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es -CH₃.
- 15 Realización 28. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno.
- Realización 29. El compuesto de una de las realizaciones 5 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente halógeno.
- Realización 30. El compuesto de una de las realizaciones 5 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3.2} y R^{3.3} son independientemente cloro.
- 20 Realización 31. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un enlace alquileo sustituido o no sustituido, o cicloalquileo sustituido o no sustituido.
- Realización 32. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un C₄-C₆ cicloalquileo sustituido o no sustituido.
- 25 Realización 33. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un C₄-C₆ cicloalquileo no sustituido.
- Realización 34. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un ciclobutileno sustituido o no sustituido.
- Realización 35. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un alquileo sustituido o no sustituido.
- 30 Realización 36. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L' es un C₁-C₆ alquileo sustituido o no sustituido.
- Realización 37. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L⁷ es un enlace.
- 35 Realización 38. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es hidrógeno, halógeno, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7BR7C}, -NHC(O)NR^{7BR7C}, -NR^{7BR7C}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -OR^{7A}, -NR^{7BSO27A}, -NR^{7BC(O)R7D}, -NR^{7BC(O)OR7D}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 40 Realización 39. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es -OR^{7A}, -C(O)R^{7D}, -C(O)OR^{7D}, -C(O)NR^{7BR7C}, -SO_{n7}R^{7A}, -SO_{v7}NR^{7BR7C}, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 45 Realización 40. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -NHC(O)OH, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -F, -OH, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂SO₂NH₂, -(CH₂)₂SO₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₃C(O)NH₂, -CH₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₂NHSO₂CF₃, -(CH₂)₃NHSO₂CF₃, -CH₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₂NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NHSO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂SO₂NH₂, o -(CH₂)₂SO₂NH₂.
- 50

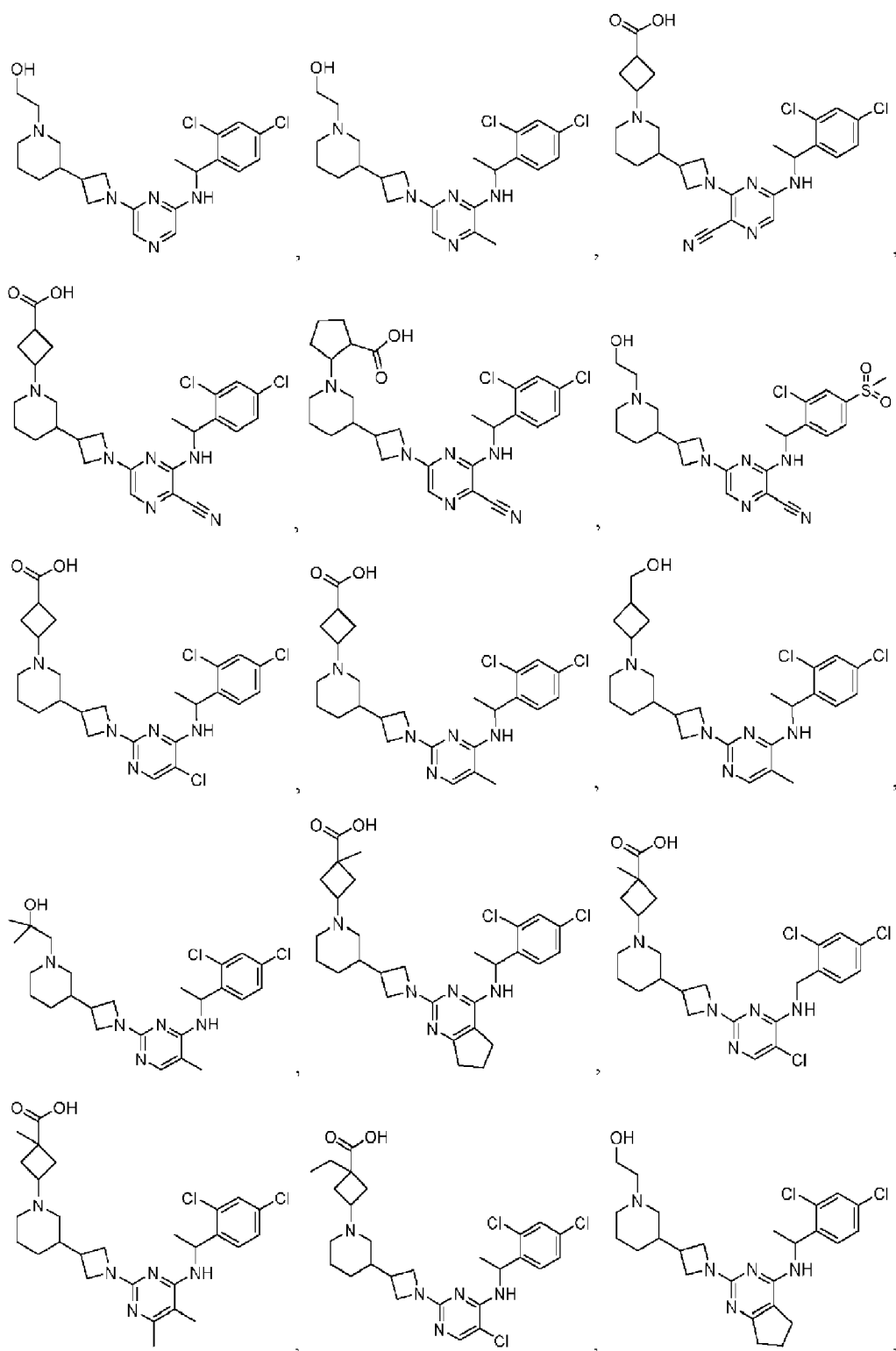
Realización 41. El compuesto de una de las realizaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2SO_2NH_2$, $-(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3CONH_2$, $-(CH_2)_3CON(H)Me$, $-(CH_2)_3CON(Me)_2$, $-(CH_2)_2SO_2Me$, $-(CH_2)_3SO_2Me$, $-CH_2CH(OH)Me$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SO_2-(N\text{-morfolinilo})$, $-(CH_2)_2NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NHCO_2CH_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2CF_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R y S), $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-CH_2-(2\text{-imidazoilo})$, $-CH_2-(4\text{-imidazoilo})$, $-CH_2-(3\text{-pirazoilo})$, 4-tetrahidropiraniilo, 3-oxetaniilo, $-(CH_2)_2NHCO_2Me$, $-(CH_2)_3NHCO_2Me$, $-CH_2OH$,

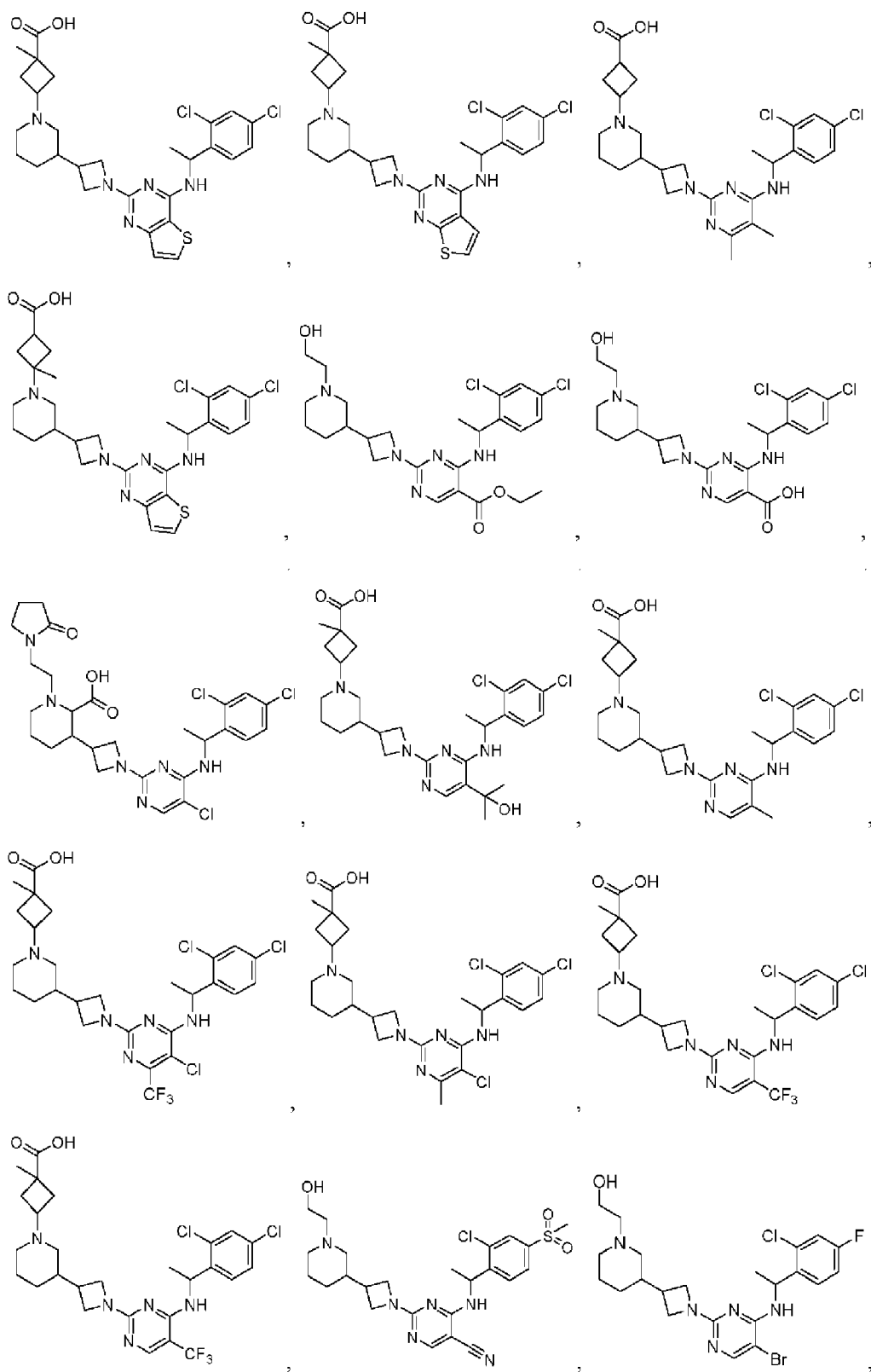


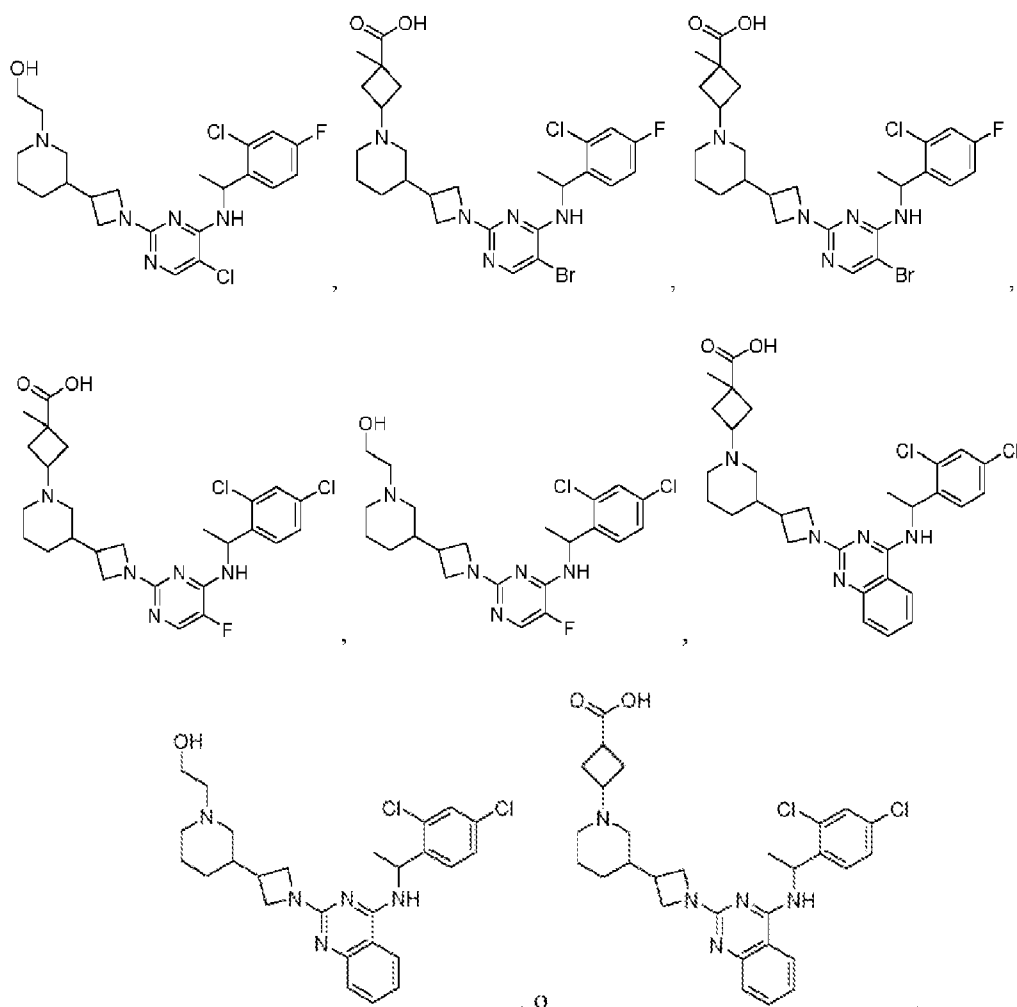
Realización 42. El compuesto de una de las Realizaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-L^7-R^7$ es ciclobutilo sustituido con ácido carboxílico, ciclopentilo sustituido con ácido carboxílico o etilo sustituido con hidroxilo; todos opcionalmente sustituidos además con alquilo sustituido o no sustituido.

Realización 43. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:









5 Realización 44. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 45. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Realización 46. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la realización 44.

Realización 47. Un método para inhibir el receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4), que comprende poner en contacto CCR4 con un compuesto de una de las realizaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Realización 48. El método de una de las realizaciones 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inmune o inflamatorio.

Realización 49. El método de la realización 48, que comprende además la coadministración de un agente antiinflamatorio al sujeto.

20 Realización 50. El método de la realización 49, en donde el antiinflamatorio es talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol, calcipotriol, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un donante de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (CINOD), un glucocorticosteroide, metotrexato, leflunomida, hidroxycloquina, d-penicilamina, auranofina, un analgésico, una diacereína, un derivado del ácido hialurónico o un suplemento nutricional.

25 Realización 51. El método de una de las realizaciones 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico.

Realización 52. El método de la realización 51, que comprende además la coadministración de un agente cardiovascular o un agente de trastorno metabólico al sujeto.

5 Realización 53. El método de la realización 52, en donde el agente cardiovascular es un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los beta-adrenoceptores, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2, un agente reductor de lípidos, un modulador de la morfología de las células sanguíneas, un trombolítico o un anticoagulante.

Realización 54. El método de una de las realizaciones 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

Realización 55. El método de la realización 54, que comprende además la coadministración de un agente quimioterapéutico o un agente anticanceroso al sujeto.

10 Realización 56. El método de la realización 55, en donde el agente quimioterapéutico o agente anticanceroso es un fármaco antiproliferativo/antineoplásico, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un agente antimitótico, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente citostático, un regulador descendente del receptor de estrógeno, un antiandrógeno, un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH, un progestágeno, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente que inhibe la invasión de células cancerosas, un
15 inhibidor de la función del factor de crecimiento, un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; un agente antiangiogénico, un agente que daña los vasos sanguíneos, un agente utilizado en terapia antisentido, un antisentido anti-ras, un agente utilizado en terapia génica, un
20 agente inmunoterapéutico o un anticuerpo.

Realización 57. El método de la realización 56, que comprende además coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un inhibidor de CCR4, un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4 o un anticuerpo agonista de CD137.

(4-1BB).

25 Realización 58. El método de la realización 56, que comprende además coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos de: un inhibidor de CCR4, un agente modulador inmunológico o un agente de la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

Realización 59. El método de una de las realizaciones 54 a 58, en donde el cáncer es cáncer de colon o cáncer de páncreas.

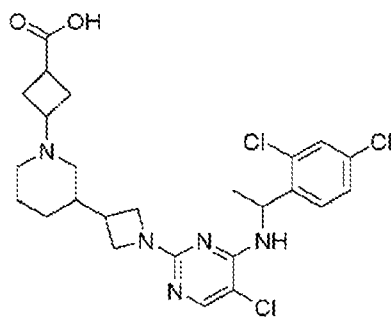
30 Realización 60. El método de la realización 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno está relacionado con la alergia.

Realización 61. El método de la realización 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno es inflamación.

Realización 62. El método de la realización 45 o 46, en donde la enfermedad o trastorno es asma o dermatitis.

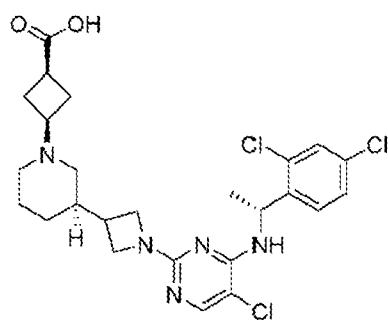
35 Realización 63. El método de la realización 62, en donde la enfermedad o trastorno es asma alérgica o dermatitis de contacto.

Realización 64. Un compuesto que tiene la fórmula:



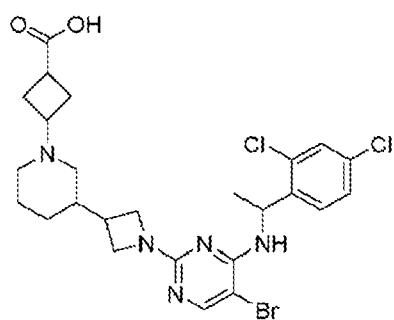
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 65. Un compuesto que tiene la fórmula:



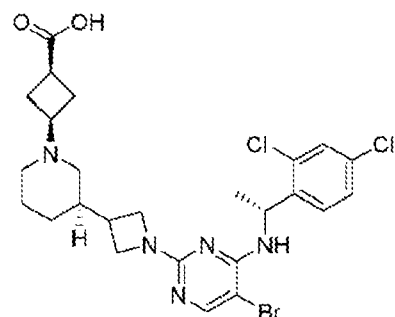
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 66. Un compuesto que tiene la fórmula:



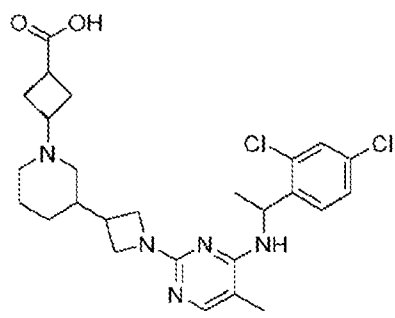
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 67. Un compuesto que tiene la fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

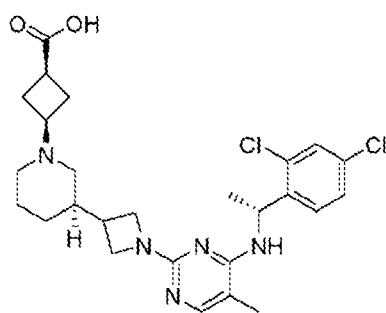
Realización 68. Un compuesto que tiene la fórmula:



10

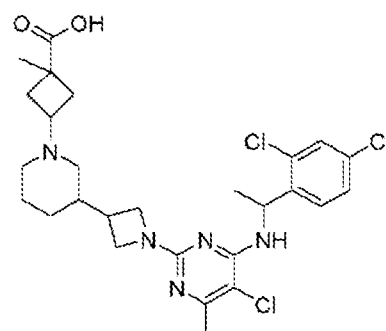
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 69. Un compuesto que tiene la fórmula:



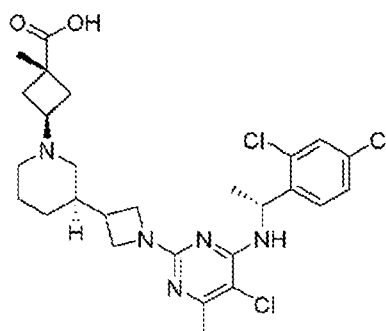
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 70. Un compuesto que tiene la fórmula:



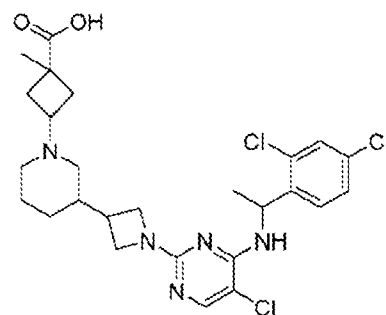
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 71. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

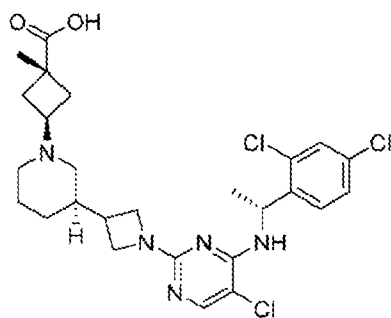
Realización 72. Un compuesto que tiene la fórmula:



10

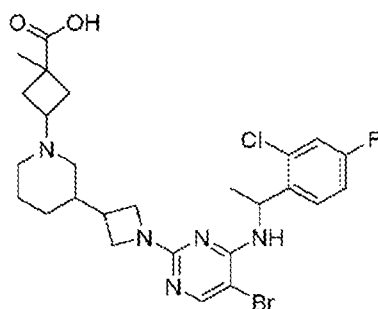
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 73. Un compuesto que tiene la fórmula:



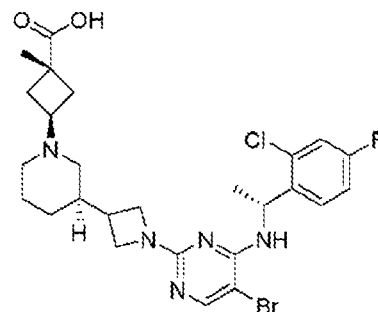
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 74. Un compuesto que tiene la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 75. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son sólo para fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos por las personas expertas en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los compuestos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones son compuestos de referencia.

15 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son sólo para fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a las personas expertas en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20 El funcionamiento exitoso del sistema de defensa del huésped es el resultado de varios procesos que trabajan juntos para eliminar patógenos extraños. Se requieren respuestas inmunes innatas y adquiridas coordinadas, y se han identificado muchos factores secretados y asociados a las células como mediadores importantes que coordinan y regulan estos dos brazos de la defensa del huésped (véase, por ejemplo, Ness, T. et al. (2006) J Immunol 177:7531-39).

Las quimioquinas son una familia de citoquinas que actúan como quimioatrayentes para guiar la migración de los leucocitos. Son secretadas por una amplia variedad de células y pueden dividirse funcionalmente en dos grupos, quimioquinas hemostáticas y quimioquinas inflamatorias. Las quimioquinas hemostáticas se producen

de forma constitutiva en ciertos tejidos y controlan las células del sistema inmunitario durante procesos de vigilancia inmunitaria, como dirigir los linfocitos a los nodos linfáticos para permitirles detectar la invasión de patógenos. Las quimioquinas inflamatorias se liberan de las células en respuesta a un evento patológico (por ejemplo, estímulos proinflamatorios como IL-1 o virus). Funcionan principalmente como quimioatrayentes como parte de la respuesta inflamatoria y sirven para guiar a las células del sistema inmune innato y adaptativo al sitio de la inflamación. [Ver, por ejemplo, Le, Y. et al. (2004) *Cellular & Molec Immuno* 1(2):95-104.]

Estructuralmente, hay cuatro subgrupos de quimioquinas, clasificados según el espaciamiento de los dos primeros residuos de cisteína: i) las quimioquinas CC (β -quimioquinas) tienen cisteínas adyacentes; ii) las quimioquinas CXC (α -quimioquinas) tienen un solo residuo de aminoácido entre las dos primeras cisteínas; iii) las quimioquinas C (γ -quimioquinas) tienen solo un único residuo de cisteína N-terminal; y iv) las quimioquinas CX₃C quimioquinas (δ -quimioquinas) que tienen tres residuos de aminoácidos entre las dos primeras cisteínas. Las quimioquinas CC, ejemplos de las cuales incluyen la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1 o CCL2) y CCL5 (RANTES), inducen la migración de monocitos y otros tipos de células; se han identificado al menos 27 miembros. Las quimioquinas CXC (unas 17 en número) se pueden subdividir en dos grupos, ambos con características estructurales y funcionales únicas; las quimioquinas CXC se unen a los receptores de quimioquinas CXC, de los cuales se conocen 7 (denominados CXCR1-7). Sólo se han identificado dos miembros del subgrupo de quimioquinas C, XCL1 y XCL2 (linfotactina- α y - β , respectivamente). Por último, el subgrupo de quimioquinas CX₃C tiene solo un miembro, CX₃CL1, que se secreta y se asocia con la superficie de las células que lo expresan, lo que le confiere propiedades tanto quimioatrayentes como de adhesión. [Véase Sokol, C. and Luster, A. (2015) *Cold Spring Harb Prospect Biol* doi: 10.1101/cshperspect.a016303.]

Las quimioquinas se unen a receptores específicos acoplados a proteínas G ("receptores de quimioquinas"), que se caracterizan por contener siete dominios transmembrana, que se encuentran en la superficie de los leucocitos (véase Horuk (1994) *Trends Pharm. Sci.* 15:159-165). Se han identificado aproximadamente 20 receptores de quimioquinas humanos, que se dividen en cuatro subgrupos según el tipo de quimioquina al que se unen: CXCR se une a las quimioquinas CXC; CCR se une a las quimioquinas CC; CX3CR1 se une a CX3CL1, la única quimioquina CX₃C; y XCR1 se une a XCL1 y XCL2, las dos quimioquinas XC. La unión de un ligando de quimioquina a su receptor cognado activa el receptor, lo que resulta en la disociación de un complejo de proteína G heterotrimérico intracelular en subunidades G α y G $\beta\gamma$. Estos segundos mensajeros desempeñan un papel integral en la activación de varias cascadas de señalización (por ejemplo, la ruta de la MAP quinasa), lo que da lugar a respuestas que incluyen quimiotaxis, liberación de mediadores inflamatorios, desgranulación y cambios en la forma celular. Se ha implicado a los receptores de quimioquinas como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluidas el asma y las enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y la aterosclerosis. [Véase, por ejemplo, Comerford, I. and McColl, S. (2011) *Immunol Cell Biol* 89:183-84.]

El receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4), identificado por primera vez por Power et al. (*J. Biol. Chem.* 270:19495-500 (1995)), desempeña un papel vital en la progresión de una serie de trastornos relacionados con la inflamación y otros trastornos (Gadhe, CG (Feb 2015) *Mol Biosyst* 11(2):618-34). CCR4 es un receptor de alta afinidad para las quimioquinas de tipo C-C CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1), CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC) y CCL22 (MDC). El aumento de la expresión de CCR4 y sus ligandos está asociado con la patogénesis de un arreglo diverso de enfermedades, incluidas la fibrosis pulmonar, la inflamación hepática, el desarrollo de granulomas, ciertos tipos de cáncer y la diabetes, cada una de las cuales se caracteriza por la infiltración de células T CCR4⁺ en los sitios afectados. La identificación de compuestos que modulan la función de CCR4 brinda una oportunidad para el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de un arreglo diverso de enfermedades y trastornos asociados con la activación de CCR4.

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad del receptor de quimioquina C-C tipo 4 (CCR4) y composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden los compuestos. Dichos compuestos, incluidos los métodos de su síntesis y composiciones, se describen en detalle en el presente documento. La presente invención también se refiere al uso de dichos compuestos y composiciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, trastornos y afecciones mediadas, total o parcialmente, por CCR4.

Muchos sujetos sufren los efectos debilitantes de trastornos inflamatorios y/o inmunológicos como el asma y la artritis reumatoide. Datos generados recientemente respaldan el papel de los inhibidores de la función CCR4 para modular dicha actividad inflamatoria y/o inmunológica de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, el número de sujetos diagnosticados con cáncer y el número de muertes atribuibles al cáncer siguen aumentando, tanto en Estados Unidos como en el extranjero. Los enfoques de tratamiento tradicionales que incluyen quimioterapia y radioterapia generalmente son difíciles de tolerar para el paciente y se vuelven menos efectivos a medida que los cánceres (por ejemplo, los tumores) evolucionan para eludir dichos tratamientos.

Identificación de inhibidores de CCR4

En realizaciones, los compuestos descritos en este documento poseen al menos una propiedad o característica que es de relevancia terapéutica. Los inhibidores candidatos pueden identificarse utilizando, por ejemplo, un

ensayo o modelo aceptado en la técnica. La sección de Ejemplos describe ensayos que se usaron para determinar la actividad inhibidora de CCR4 de los compuestos descritos en este documento, así como ensayos que podrían usarse para evaluar una o más características de los compuestos; el técnico experto conoce otros procedimientos, formatos de ensayo y similares que pueden emplearse para generar datos e información útil para evaluar los inhibidores de CCR4 descritos en este documento.

Después de la identificación, los inhibidores candidatos pueden evaluarse más a fondo utilizando técnicas que proporcionan datos sobre las características de los inhibidores (por ejemplo, parámetros farmacocinéticos). Las comparaciones de los inhibidores candidatos con un estándar de referencia (que puede ser el "mejor de su clase" de los inhibidores actuales) son indicativas de la viabilidad potencial de dichos candidatos. Los inhibidores de CCR4 que pueden servir como compuestos de referencia o de referencia incluyen aquellos que han demostrado demostrar la actividad y las características deseadas, como se describe, por ejemplo, en la Publicación de patente US 2012/0015932 y Publicación PCT 2013/082490. Al experto en la técnica le resultarán evidentes otros medios para analizar los inhibidores candidatos.

Detalles de la síntesis

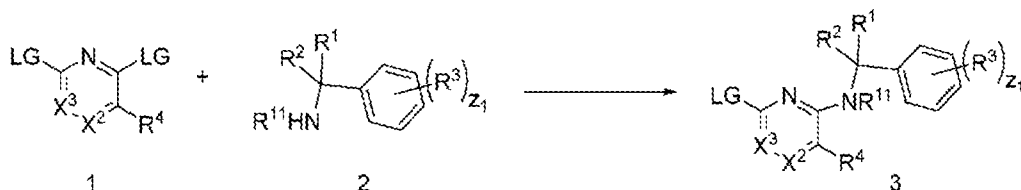
Los siguientes esquemas generales representan métodos sintéticos que pueden utilizarse en la preparación de los compuestos descritos en este documento, así como intermediarios químicos comunes generados en su preparación. El técnico experto reconocerá que estos esquemas son sólo representativos y que en muchos casos se pueden emplear medios sintéticos alternativos.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica una descripción y divulgación completa de cómo realizar y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos a continuación se realizaron o que son todos los experimentos que se pueden realizar. Se debe entender que las descripciones de ejemplo escritas en tiempo presente no necesariamente se realizaron, sino que las descripciones pueden realizarse para generar datos y similares de la naturaleza descrita en ellas. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados Celsius (°C) y la presión es igual o cercana a la atmosférica. Se utilizan abreviaturas estándar, incluidas las siguientes: wt = tipo salvaje; bp = par(es) de bases; kb = kilobase(s); nt = nucleótido(s); aa = aminoácido(s); s o sec = segundo(s); min = minuto(s); h o hr = hora(s); ng = nanogramo; µg = microgramo; mg = miligramo; g = gramo; kg = kilogramo; dl o dL = decilitro; µl o µL = microlitro; ml o mL = mililitro; l o L = litro; µM = micromolar; mM = milimolar; M = molar; kDa = kilodalton; i.m. = intramuscular(mente); i.p. = intraperitoneal(mente); SC o SQ = subcutánea(mente); QD = diariamente; BID = dos veces al día; QW = semanalmente; QM = mensualmente; psi = libras por pulgada cuadrada; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; BW = peso corporal; U = unidad; ns = no estadísticamente significativo; HATU = (1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato); TFA = ácido trifluoroacético; MBTE = metil t-butil éter; DCM = diclorometano; PBS = solución salina tamponada con fosfato; IHC = inmunohistoquímica; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; DMEM = Modificación de Dulbecco del Medio de Eagle; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; Me = metilo; Et = etilo; S - singlete; D - doblete; dd - doblete de doblete; m - multiplete.

Esquemas sintéticos generales

Preparación general de la aminopirimidina ($X^2 = C$, $X^3 = N$) o aminopirazina ($X^2 = N$, $X^3 = C$)

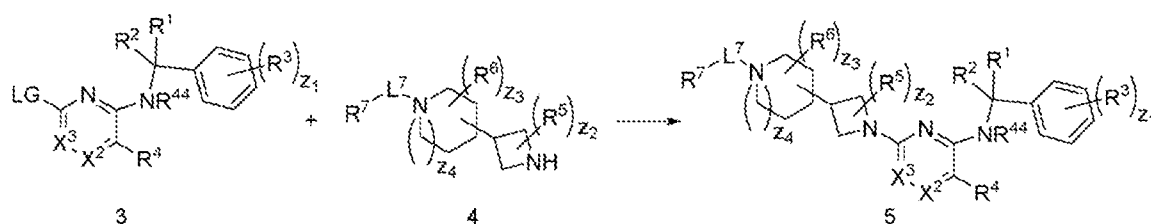


LG = grupo saliente

Cl o Br o SO_2Me

A una solución de compuestos de un heterociclo de estructura general 1 y amina bencílica 2 en una solución tal como acetonitrilo o DMF se añade una base como trietilamina y la reacción se agita durante 12-36 horas a una temperatura entre temperatura ambiente y 120 °C. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes orgánicos que pueden incluir hexanos, acetato de etilo o diclorometano para dar el compuesto objetivo 3.

Síntesis general de diaminopirimidina ($X^2 = CR^9$, $X^3 = N$) o diaminopirazina ($X^2 = N$, $X^3 = CR^{10}$):



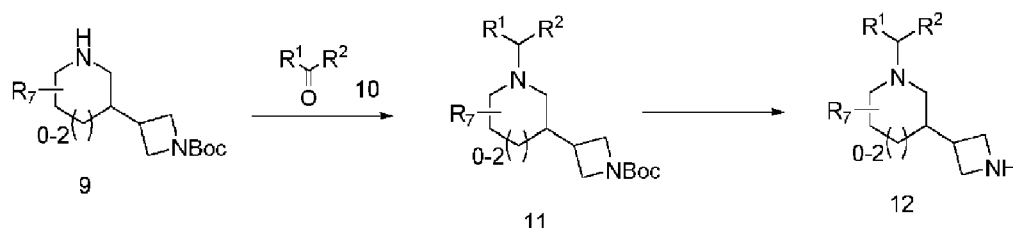
LG = grupo saliente

Cl o Br o SO_2Me

- 5 A una solución de un compuesto aminoheterocíclico de estructura general 3 y una azetidina de estructura general 4 en un disolvente orgánico como DMSO se añade una base como fluoruro de cesio de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calienta en un tubo sellado entre aproximadamente 100 °C durante 4-24 horas. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y un disolvente orgánico como acetato de etilo y la capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo
- 10 resultante se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes que pueden incluir hexanos, acetato de etilo, diclorometano o metanol o utilizando métodos de HPLC en fase inversa.

- Alternativamente, una solución de un compuesto aminoheterocíclico de estructura general 3 y una azetidina de estructura general 4 en un disolvente orgánico tal como una mezcla de 1,2-dimetoxietano y *tert*-butanol se rocía con argón y se trata con un catalizador organometálico tal como Pd_2dba_3 un ligando tal como BINAP y una base como el *tert*-butóxido de potasio y se calienta a una temperatura de aproximadamente 100°C durante 4-24 horas. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de arena con EtOAc y luego con MeOH al 20 % en diclorometano y luego se eliminaron todos los volátiles *in vacuo*. El residuo
- 15 resultante se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes que pueden incluir hexanos, acetato de etilo, diclorometano o metanol o utilizando métodos de HPLC en fase inversa.
- 20

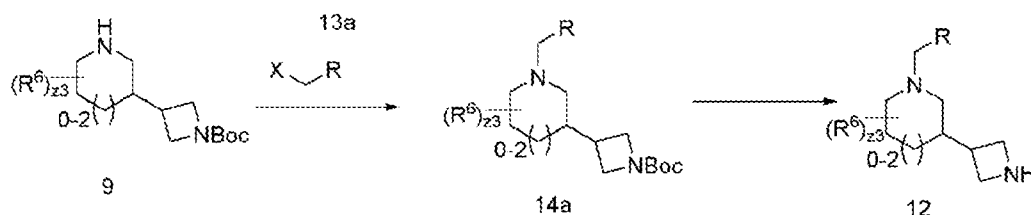
Síntesis general de derivados de azetidina:



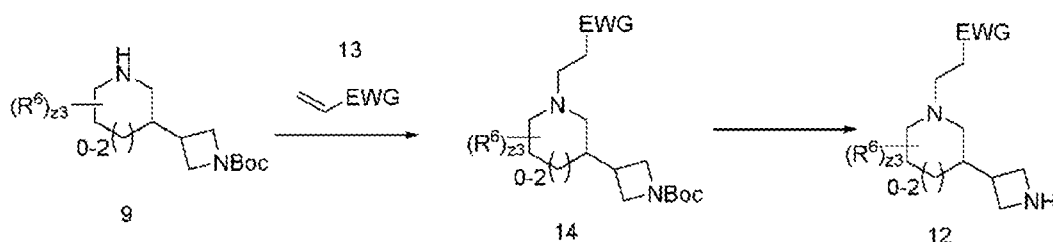
- 25 A una solución de la cetona protegida de estructura general 10 en un disolvente orgánico como el dicloroetano se añade amina 9 y un agente reductor de imina como triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita entre 4 y 18 h. La reacción se trata con una base acuosa débil como carbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico como acetato de etilo. El disolvente orgánico se separa, se trata con un agente secante como sulfato de sodio y la solución seca se evapora para dar una amina de estructura general 11. El
- 30 grupo protector del compuesto de estructura general 11 puede exponerse a una solución orgánica ácida, por ejemplo HCl en dioxano o ácido trifluoroacético en DCM o puede eliminarse utilizando Pd catalítico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un tiempo entre una y 16 h. La mezcla de reacción se puede concentrar o filtrar a través de una capa de celita y luego se concentra bajo presión reducida para dar una sal de amina de la estructura general 12 que puede utilizarse en reacciones posteriores sin necesidad de purificación adicional.
- 35

- Alternativamente, la piperidina 9 se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilo, opcionalmente en presencia de yoduro de sodio, en presencia de una base tal como carbonato de sodio en un disolvente tal como DMF. Después de agitar entre 4 y 18 h, la reacción se diluye con agua y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico como acetato de etilo. El disolvente orgánico se separa, se trata con un agente secante como sulfato de sodio y la solución seca se evapora para dar una amina de estructura general 11. El grupo protector del
- 40 compuesto de estructura general 11 puede exponerse a una solución orgánica ácida, por ejemplo HCl en dioxano o ácido trifluoroacético en DCM o puede eliminarse utilizando Pd catalítico. La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante un tiempo entre una y 16 h. La mezcla de reacción se puede concentrar o filtrar a través de una capa de celita y luego se concentra bajo presión reducida para dar una sal de amina de la estructura general 12 que puede utilizarse en reacciones posteriores sin necesidad de purificación adicional.

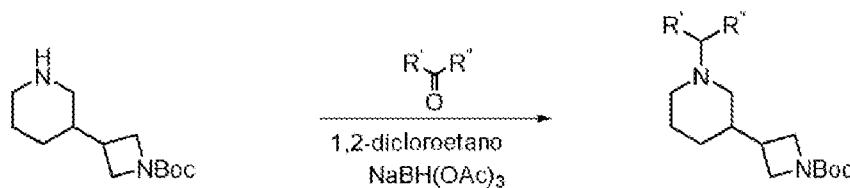


- 5 Para los casos donde R^8 contiene grupos extractores de electrones (EWG):



A una solución de amina de estructura general 9 en un disolvente orgánico seco como el DCM se añade el aceptor de Michael 13. La mezcla de reacción se agitó bien sea a temperatura ambiente o a 50 °C hasta la conversión completa, que se puede controlar mediante TLC o LCMS. Una vez finalizado, se elimina el disolvente. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo, una mezcla de MeOH y DCM para dar compuestos de la fórmula general 14. El grupo protector del compuesto de estructura general 14 puede exponerse a una solución orgánica ácida, por ejemplo HCl en dioxano o ácido trifluoroacético en DCM o puede eliminarse utilizando Pd catalítico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un tiempo entre una y 16 h. La mezcla de reacción se puede concentrar o filtrar a través de una capa de celita y luego se concentra bajo presión reducida para dar una sal de amina de la estructura general 12 que puede utilizarse en reacciones posteriores sin necesidad de purificación adicional.

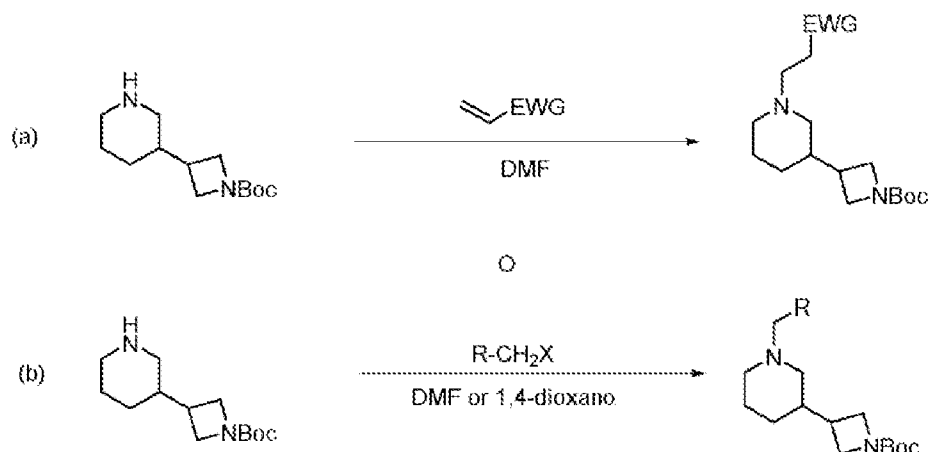
Procedimiento general A: Alquilación de 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante aminación reductora.



donde R' y R'' son un sustituyente descrito en este documento (por ejemplo, L^7 - R^7)

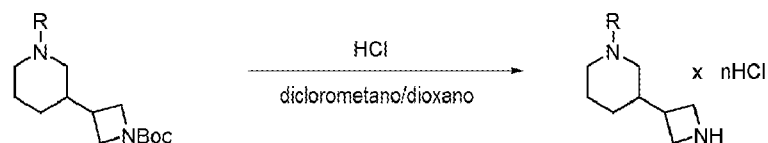
El 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de butilo de *tec*-butilo disponible comercialmente (240 mg, 1 mmol) se disolvió en 6 mL de 1,2-diclorometano seco y se añadió de una sola vez el compuesto carbonílico (1 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1-18 horas a temperatura ambiente. La conversión se monitorizó mediante LCMS. Al finalizar, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos más. La mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el residuo se purificó sobre sílice utilizando metanol diclorometano como eluyente.

Procedimiento general B: Alquilación de 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.



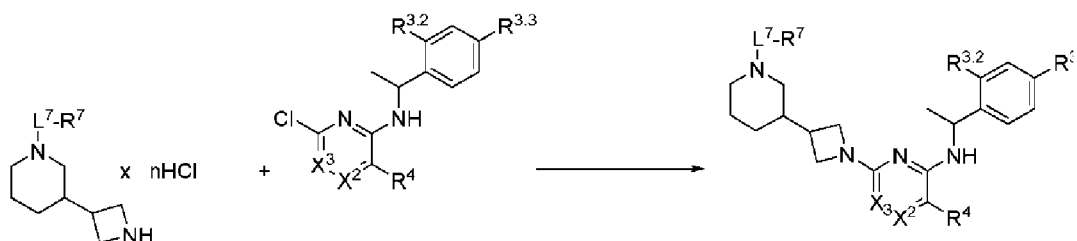
Se disolvió 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 1 mmol) en 5 mL de disolvente seco y (a) se añadió aceptor de Michael (1 mmol) a la solución de una sola vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o a 50 °C hasta que se logró la conversión completa (seguido de LCMS); una vez completado, el disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente, o (b) se añadieron 1 mmol de haluro de alquilo, 10 mol % de yoduro de sodio y carbonato de sodio (2 mmol) a la solución de una sola vez y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno y se monitorizó por LCMS; una vez completado, la mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua, se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida; El residuo se purificó sobre sílice utilizando metanol y diclorometano como eluyente.

Procedimiento general C: Desprotección de 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de 1-alquil *tert*-butilo.



Se disolvió 3-(piperidin-3-il)azetidina-1-carboxilato de 1-alquil *tert*-butilo (0,7 mmol) en 3 mL de diclorometano y se le añadieron 2 mL de solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar la conversión completa (1-3 h). Después de esto, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se secó al vacío alto durante 12 h. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Procedimiento general D: Sustitución aromática nucleofílica con 1-alquil 3-(azetidin-3-il)piperidina.



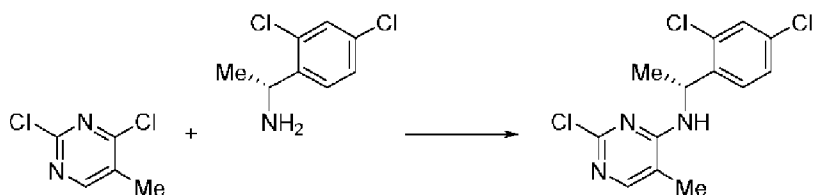
A una solución de un compuesto heterocíclico amino-cloro y una azetidina en un disolvente orgánico como DMSO se le añade una base como fluoruro de cesio de diisopropilamina. La mezcla de reacción se calienta en un tubo sellado a aproximadamente 100 °C durante 4 - 24 horas. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y un disolvente orgánico como acetato de etilo y la capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes que pueden incluir hexanos, acetato de etilo, diclorometano o metanol o utilizando métodos de HPLC en fase inversa para obtener el compuesto objetivo deseado.

Alternativamente, una solución de compuesto heterocíclico amino-cloro y una azetidina en un disolvente orgánico tal como una mezcla de 1,2-dimetoxietano y *tert*-butanol se rocía con argón y se trata con un catalizador organometálico tal como Pd₂dba₃ un ligando como BINAP y una base como el *tert*-butoxido de

potasio y se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 100°C durante 4-24 horas. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de arena con EtOAc y luego con MeOH al 20 % en diclorometano y luego se eliminaron todos los volátiles al vacío. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes que pueden incluir hexanos, acetato de etilo, diclorometano o metanol o utilizando métodos de HPLC en fase inversa.

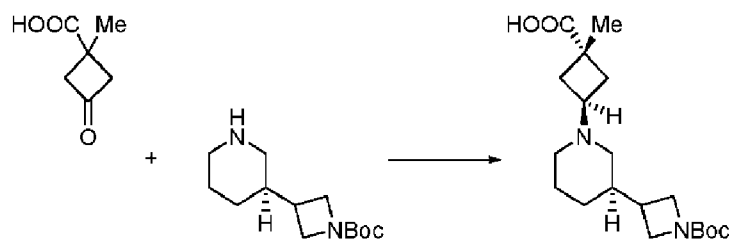
Ejemplos sintéticos

Método A: Preparación de (R)-2-cloro-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-metilpirimidin-4-amina



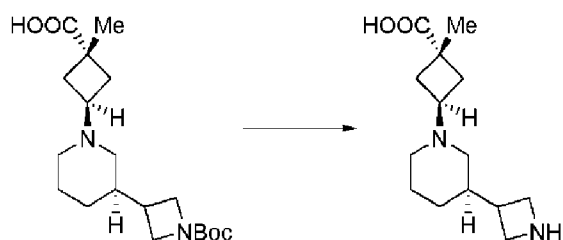
Se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (2,00 g, 12,3 mmol) a una solución de (1R)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina (2,33 g, 12,3 mmol) y trietilamina (2,57 mL, 18,4 mmol) en acetonitrilo (40,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y luego se cargó en gel de sílice usando 5 ml de diclorometano, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0-60 % EtOAc/hexanos) produciendo (R)-2-cloro-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-metilpirimidin-4-amina (1,20 g, rendimiento del 31 %). [M+H]⁺ = 315,9.

Método B: Preparación de ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico



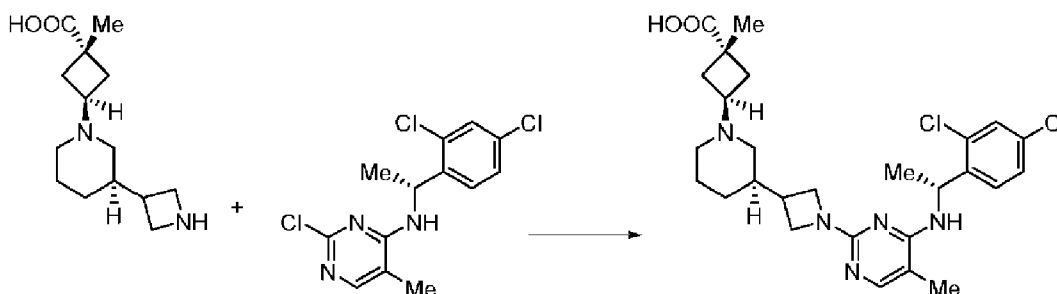
Se colocó una suspensión de ácido 1-metil-3-oxo-ciclobutanocarboxílico (4,48 g, 34,9 mmol), 3-[(3R)-3-piperidil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, 33,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (10,00 g, 47,4 mmol) en DCE (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -5 °C. A la suspensión enfriada se le añadió lentamente ácido acético (1,90 mL, 33,2 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos más y luego se retiró el baño de enfriamiento. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió ácido 1-metil-3-oxo-ciclobutanocarboxílico adicional (0,95 g, 2,4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,51 g, 16,6 mmol) para consumir cualquier 3-[(3R)-3-piperidil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo restante. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h más. El material crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (0-20 % de MeOH en DCM) para obtener una ligera mezcla de diastereómeros que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna instantánea (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el isómero deseado, más polar ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico como sólido blanco (4,20 g, rendimiento del 36%). La estereoquímica alrededor del anillo de ciclobutano se ha asignado tentativamente como el *trans*isómero. [M+H]⁺ = 353,2.

Método C: Preparación de ácido (1R,3a)-3-((R)-3-(azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico



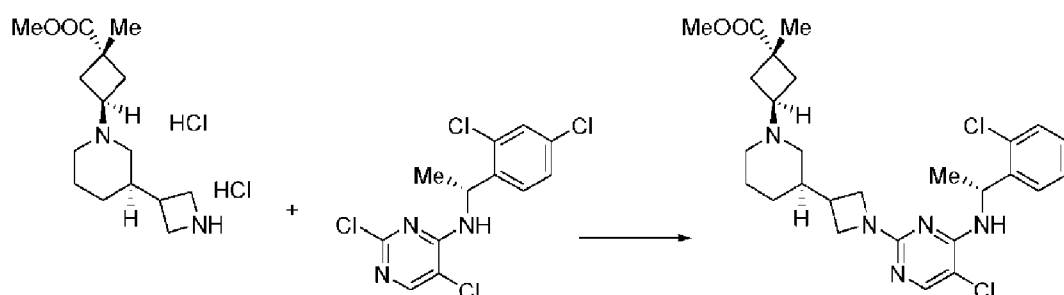
A una solución de ácido (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico (500 mg, 1,42 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,77 mL, 7,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó material de partida residual mediante LCMS. Luego, la mezcla se evaporó rotatoriamente para eliminar todos los volátiles y se diluyó con 20 % de MeOH en DCM, se trató con Amberlyst A26 (forma de hidróxido), se filtró y se evaporaron todos los volátiles para obtener la base libre que se utilizó sin purificación adicional.

Método D: Preparación de ácido (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(4-(((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico **Ejemplo 36**



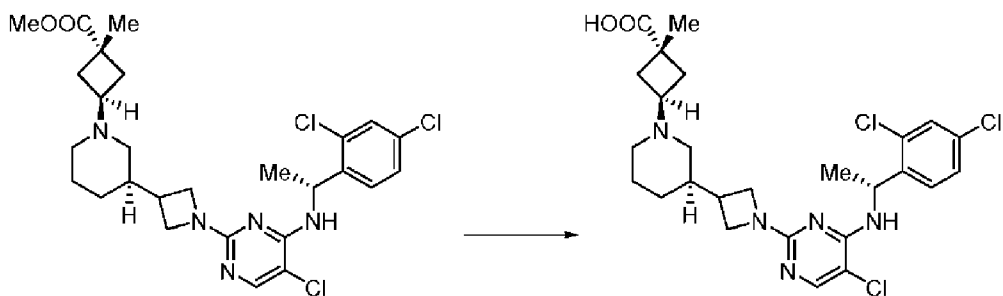
Una solución de ácido (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico (35,0 mg, 0,14 mmol) y (*R*)-2-cloro-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-metilpirimidín-4-amina (53,2 mg, 0,17 mmol) en 1,2-dimetoxietano:*tert*-butanol (1 ml: 1 ml) se roció con un globo de gas argón. A esta solución a temperatura ambiente se le añadió *tert*-butoxido de potasio (24,0 mg, 0,21 mmol), BINAP (17,4 mg, 0,028 mmol) y Pd₂dba₃ (12,8 mg, 0,014 mmol). La mezcla se roció nuevamente con gas argón durante diez minutos. Se retiró el globo y se selló el recipiente y se calentó durante la noche a 100 °C. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de arena con EtOAc y luego con MeOH al 20 % en diclorometano y luego se eliminaron todos los volátiles al vacío. La mezcla se diluyó con agua: acetonitrilo (2 ml: 2 ml) y 5 gotas de ácido trifluoroacético, se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm y se purificó mediante HPLC preparativa inversa (0-100 % de acetonitrilo (con 0,1 % de TFA) en agua) para dar el producto deseado ácido (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(4-(((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético (10 mg, rendimiento del 13 %)

Método E: Preparación de (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(5-cloro-4-(((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo



A un vial que contenía una solución de sal de ácido dihidroclorhídrico de (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (65,0 mg, 0,19 mmol) (preparada utilizando métodos similares a los métodos B y C) y (*R*)-2,5-dicloro-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)pirimidín-4-amina (70,7 mg, 0,19 mmol) en DMSO (1,26 mL) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,964 mmol) y fluoruro de cesio (29,3 mg, 0,19 mmol). El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener una ligera mezcla de diastereómeros que se purificó nuevamente por cromatografía en columna instantánea (0-20 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto deseado (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(5-cloro-4-(((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (37,0 mg, rendimiento del 34%) [M+H]⁺ = 566.

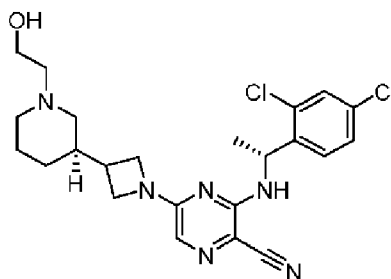
Método F: ácido (1*R*,3*r*)-3-((*R*)-3-(1-(5-cloro-4-(((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico **Ejemplo 12**



A una solución de (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxilato de metilo (35,0 mg, 0,0617 mmol) en agua:THF (1mL:1mL) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (7,1 mg, 0,309 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 4 horas. Luego, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa (Phenomenex, Gemini-NX, 10 um, 250 x 30 mm, columna C18; 20 % a 100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) para dar el producto deseado ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético (29,0 mg, rendimiento del 70%).

Compuestos sintetizados utilizando los métodos A-F

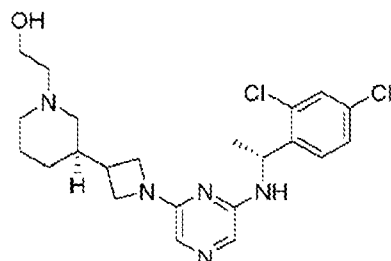
Ejemplo 1



3-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-(3-((R)-1-(2-hidroxietil)piperidín-3-il)azetidín-1-il)pirazin-2-carbonitrilo.

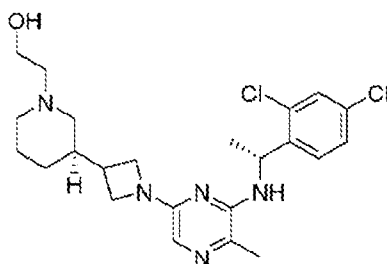
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃; sal del ácido bencenosulfónico) δ 8.85 - 9.15 (bs, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.06 - 6.00 (m, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (bm, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.49 (m, J = 7.1Hz, 3H), 1.06 - 0.92 (m, 1H). [M+H]⁺ 475.0

Ejemplo 2



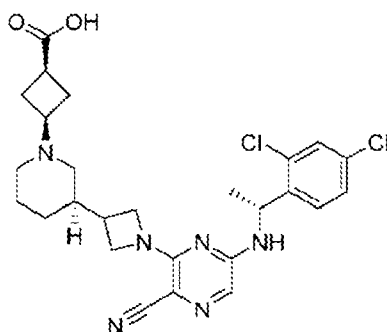
2-((R)-3-(1-(6-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.52 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 5H), 1.06 - 0.94 (m, 3H). [M+H]⁺ 450.0.

Ejemplo 3



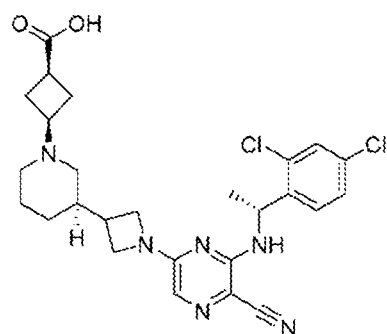
2-((R)-3-(1-(6-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirazin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; base libre) δ 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 17.8, 9.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.79 - 1.51 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.06 - 0.73 (m, 1H). [M+H] 464.1.

Ejemplo 4



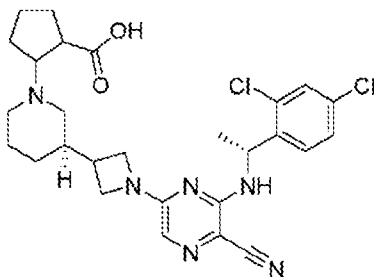
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(3-ciano-6-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.57 - 2.33 (m, 4H), 2.06 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 27.0, 13.3 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (q, J = 13.6 Hz, 1H). [M+H] 529.2

Ejemplo 5



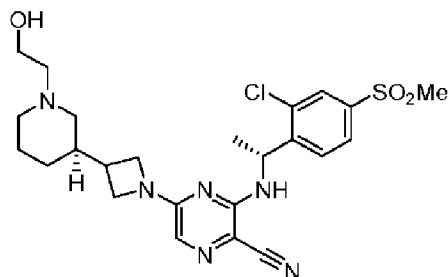
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(5-ciano-6-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.95 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.52 (m, 5H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.04 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.72 (q, J = 14.7, 13.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (q, J = 12.5, 12.1 Hz, 1H). [M+H] 529.2

Ejemplo 6



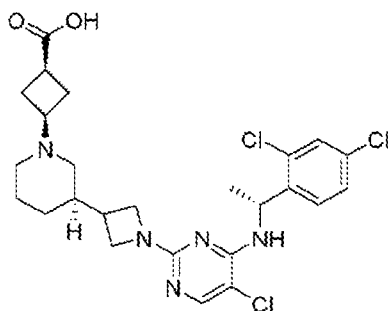
Ácido 2-((R)-3-(1-(5-ciano-6-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclopentano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 4.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.52 (m, 3H), 3.20 - 2.43 (m, 4H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 1.56 (m, 8H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (bs, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 543.2

Ejemplo 7



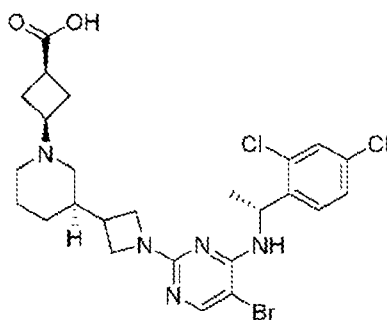
3-(((R)-1-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)etil)amino)-5-(3-((R)-1-(2-hidroxietil)piperidín-3-il)azetidín-1-il)pirazin-2-carbonitrilo. ^1H RMN (CD_3OD ; base libre) δ : 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (q, J = 10.6 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 519.0

Ejemplo 8



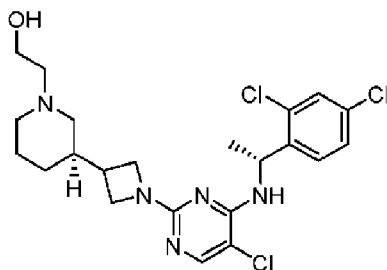
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.94 (m, 3H), 3.59 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.37 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.54 (m, 3H), 2.54 - 2.36 (m, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (q, J = 12.9 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 538.2

Ejemplo 9



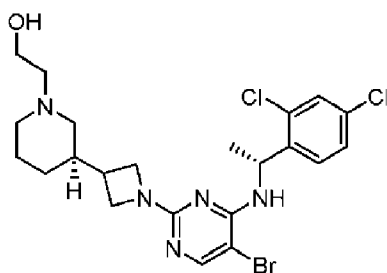
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(5-bromo-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.03 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 3.86 (m, 3H), 3.59 (p, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 2.95 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 4H), 2.53 - 2.37 (m, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (q, J = 11.3 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 582.1

Ejemplo 10



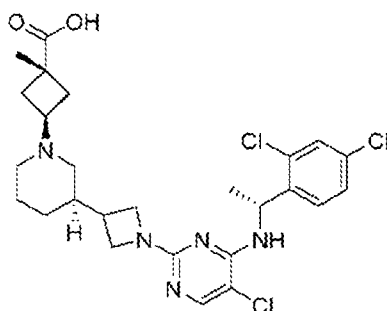
2-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 6.9, 6.3 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.80 (m, 4H), 3.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 3H), 2.92 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.19 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (q, J = 14.0, 13.2 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 484.1

Ejemplo 11



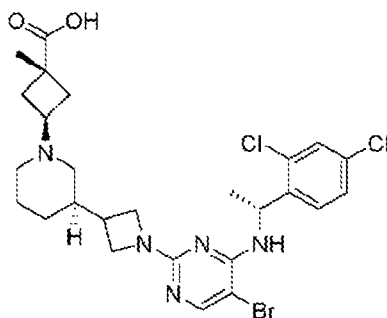
2-((R)-3-(1-(5-bromo-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 3H), 2.92 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.23 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (q, J = 12.9 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 528.1

Ejemplo 12



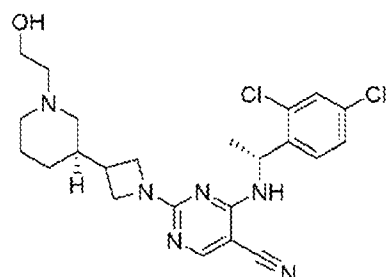
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.93 (m, 3H), 3.73 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.80 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.28 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.13 (q, J = 12.5 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 552.2

Ejemplo 13



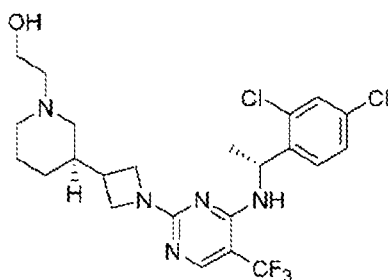
Ácido (1R, 3 r)-3-((R)-3-(1-(5-bromo-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.03 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.20 - 3.91 (m, 3H), 3.73 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.80 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.13 (q, J = 11.7 Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 596.1

Ejemplo 14



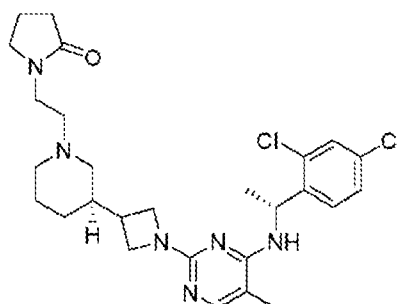
4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-2-(3-((R)-1-(2-hidroxietil)piperidín-3-il)azetidín-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal del ácido benzenosulfónico) δ 9.00 - 8.80 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 6.45 - 6.40 (bm, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.00 (bm, 4H), 1.93 - 1.63 (bm, 4H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.90 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 475.1

Ejemplo 15



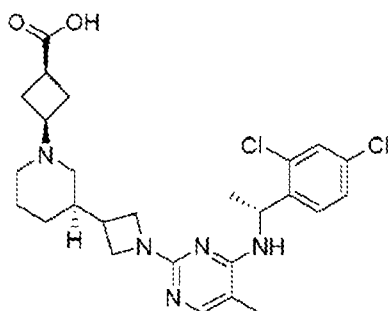
2-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal del ácido bencenosulfónico) δ 8.08 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.35 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.60 - 2.14 (m, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 - 0.94 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 518.1

Ejemplo 16



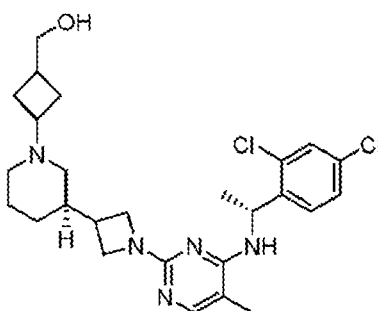
1-(2-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etil)pirrolidin-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.88 - 3.43 (m, 5H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 531.3

Ejemplo 17



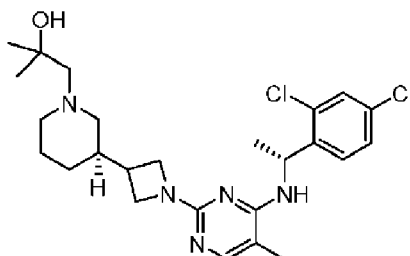
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.59 - 5.43 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 2.44 - 2.22 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.76 - 1.51 (m, 3H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 0.96 - 0.72 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 518.1

Ejemplo 18



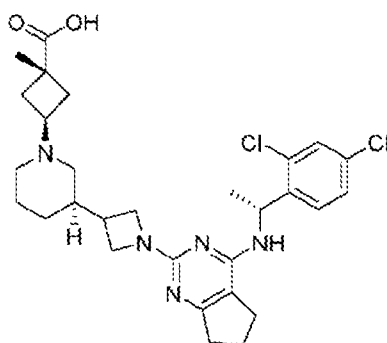
(3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclobutil)metanol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; base libre) δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 31.6, 13.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.46 - 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 - 1.58 (m, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 - 0.93 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 504.2

Ejemplo 19



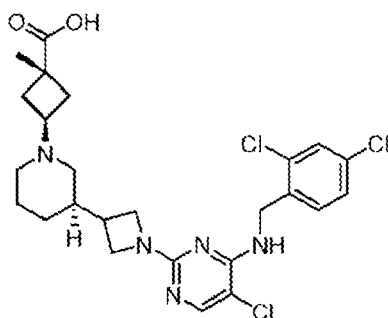
1-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-2-metilpropan-2-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; base libre) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.73 - 1.53 (m, 5H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 0.95 - 0.74 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 492.2

Ejemplo 20



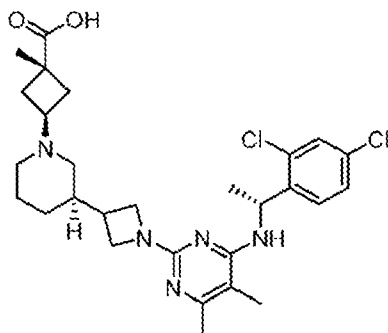
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 2.60 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.80 - 1.43 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]$ 558.1

Ejemplo 21



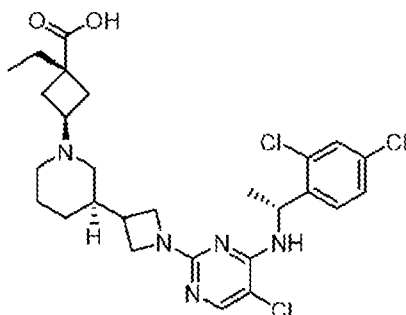
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-((2,4-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.98 - 0.85 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 538.1

Ejemplo 22



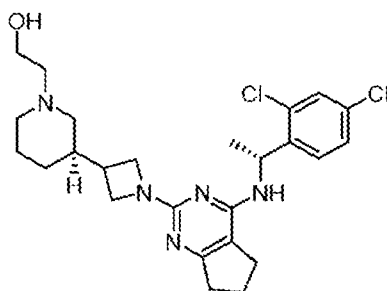
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.50 - 3.84 (m, 3H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.49 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.60 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 1.21 - 1.01 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 546.3

Ejemplo 23



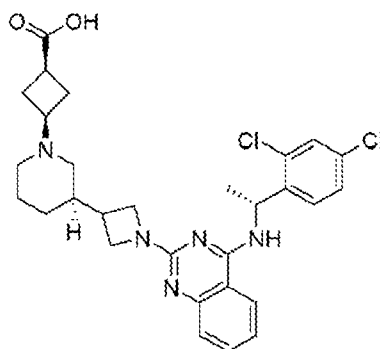
Ácido (1R,3s)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidin-1-il)-1-etilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 4.32 - 3.80 (m, 3H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.64 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.07 (m, 1H), 1.00 - 0.75 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ 566.0

Ejemplo 24



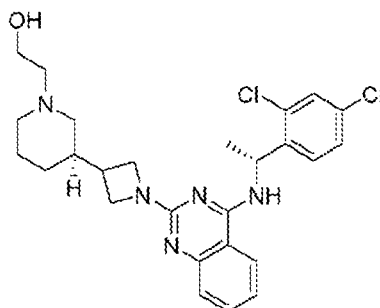
2-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.47 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 4.61 - 4.42 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.01 - 2.76 (m, 5H), 2.74 - 2.45 (m, 2H), 2.23 - 1.72 (m, 6H), 1.55 - 1.43 (m, 3H), 1.37 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.05 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 490.2

Ejemplo 25



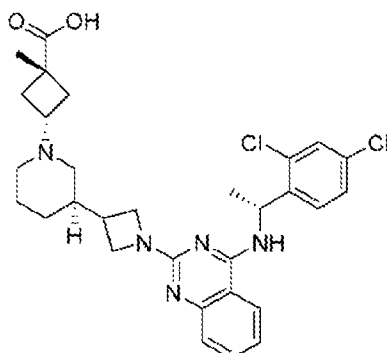
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)quinazolin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.90 - 5.60 (m, 1H), 4.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.27 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 5H), 2.57 - 2.38 (m, 3H), 2.19 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 3H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 - 1.01 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 554.0

Ejemplo 26



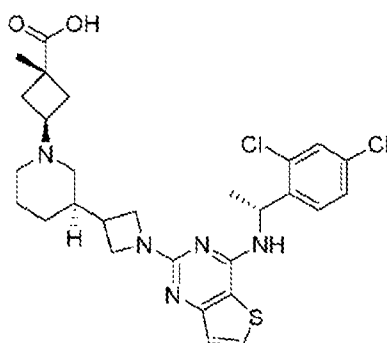
2-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)quinazolin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.88 - 5.66 (m, 1H), 4.38 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 - 3.43 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 1.97 (m, 2H), 1.86 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 500.0

Ejemplo 27



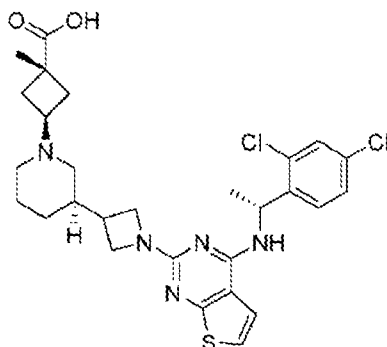
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)quinazolin-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.91 - 5.61 (m, 1H), 4.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 - 3.91 (m, 2H), 3.83 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.20 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25 - 1.03 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 568.0

Ejemplo 28



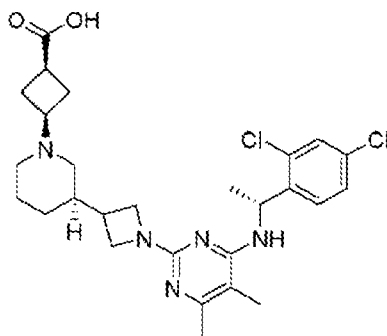
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)tieno[3,2-d]pirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 - 1.05 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 574.2

Ejemplo 29



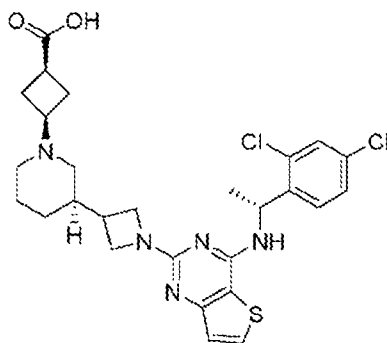
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.78 - 5.63 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 574.2

Ejemplo 30



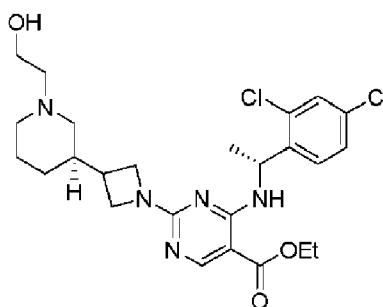
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (d, J = 46.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 3H), 2.55 - 2.32 (m, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 - 1.01 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 532.3

Ejemplo 31



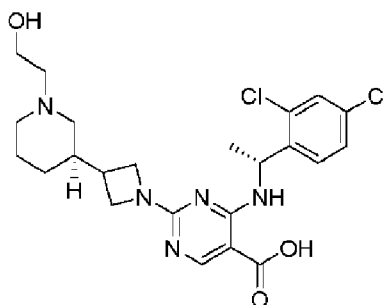
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.56 - 2.37 (m, 3H), 2.10 - 1.66 (m, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.06 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 560.2

Ejemplo 32



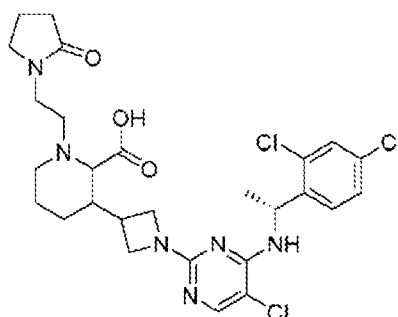
4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-2-(3-((R)-1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)azetidín-1-il)pirimidín-5-carboxilato de etilo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 4H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 522.2

Ejemplo 33



Ácido 4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-2-(3-((R)-1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)azetidín-1-il)pirimidín-5-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 - 5.47 (m, 1H), 4.44 - 4.13 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 1.93 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 494.2

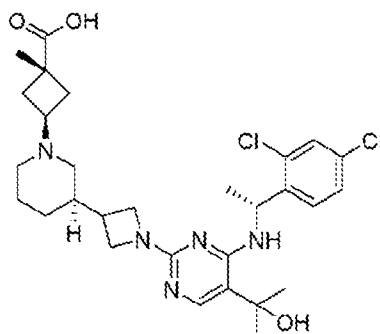
Ejemplo 34



(Compuesto de referencia)

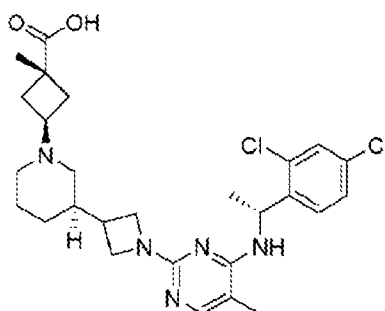
Ácido 3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidín-2-il)azetidín-3-il)-1-(2-(2-oxopirrolidín-1-il)etil)piperidín-2-carboxílico (Compuesto de referencia). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.73 - 5.59 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 4.34 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 4H), 2.98 - 2.73 (m, 1H), 2.52 - 2.30 (m, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 0H), 1.91 - 1.79 (m, 0H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53 - 1.22 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 595.2

Ejemplo 35



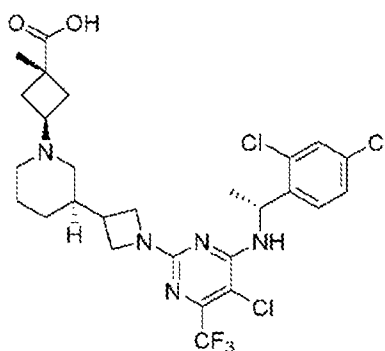
5 Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.77 - 2.51 (m, 1H), 2.54 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 46.9, 14.3$ Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 8H), 1.42 (s, 3H), 1.22 - 1.08 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 576.2

Ejemplo 36



15 Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal de ácido trifluoroacético) δ 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.08 - 0.96 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 532.1

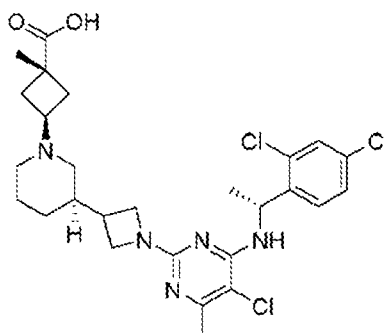
Ejemplo 37



20 Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.83 (s, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.31

- 3.26 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 3H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 4H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 1H). [M+H] 620.0

Ejemplo 38

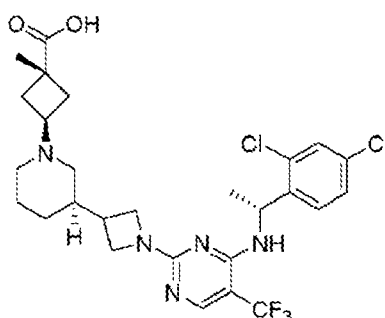


5

Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6-metilpirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal de ácido trifluoroacético) δ 11.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.58 - 5.48 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.42 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.11 - 0.96 (m, 1H). [M+H] 566.0

10

Ejemplo 39

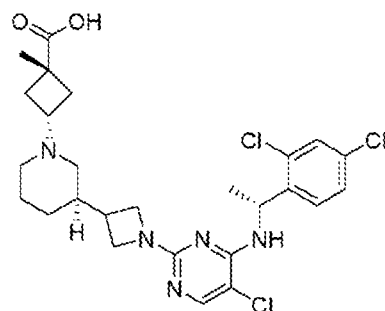


15

Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)azetidín-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal de ácido trifluoroacético) δ 10.51 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 2H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.19 (m, 4H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 - 0.97 (m, 1H). [M+H] 586.0

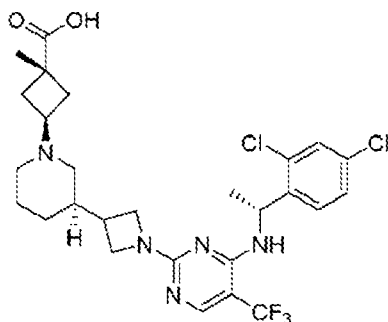
20

Ejemplo 40



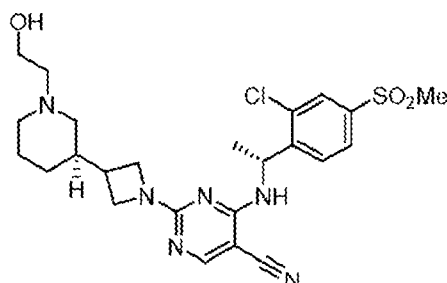
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 5H), 2.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 552.0

Ejemplo 41



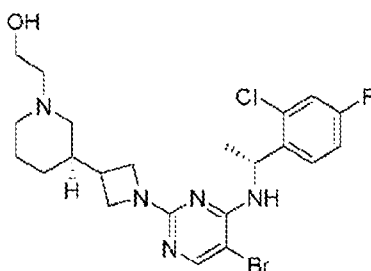
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-ciclopropil-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN ; sal de ácido trifluoroacético) δ 11.50 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.23 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.32 (m, 4H), 2.27 - 2.04 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 3H), 0.61 - 0.50 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ 558.1

Ejemplo 42



4-(((R)-1-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)etil)amino)-2-(3-((R)-1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)azetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.49 (m, 1H), 4.13 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 18.8 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.91 (td, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.11 - 1.69 (m, 4H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.03 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 519.0

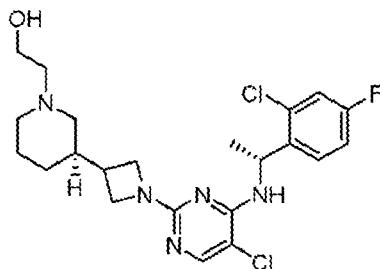
Ejemplo 43



2-((R)-3-(1-(5-bromo-4-(((R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD ; sal de ácido trifluoroacético) δ : 7.90 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 7.21

(dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.91 (td, J = 14.3, 13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.48 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.65 (m, 3H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.05 (m, 1H). [M+H] 512.1

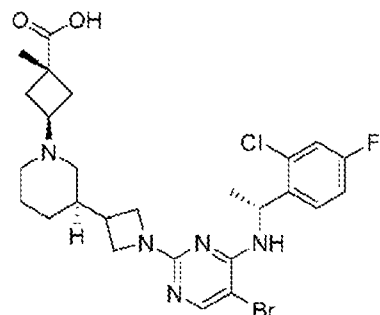
5 Ejemplo 44



2-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol.

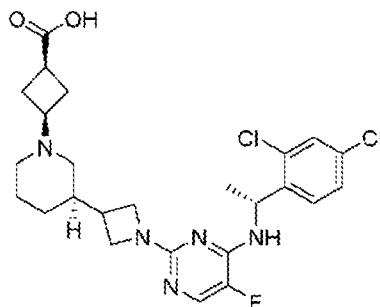
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ: 7.96 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 3.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.92 (td, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 15.7, 8.2 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.08 (m, 1H). [M+H] 468.0

Ejemplo 45



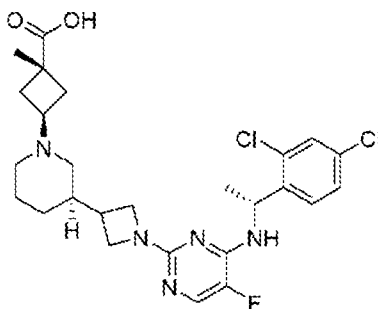
Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-bromo-4-(((R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ: 8.02 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.67 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.75 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 2.04 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 39.0, 13.6 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.15 (q, J = 12.4 Hz, 1H). [M+H] 580.0

Ejemplo 46



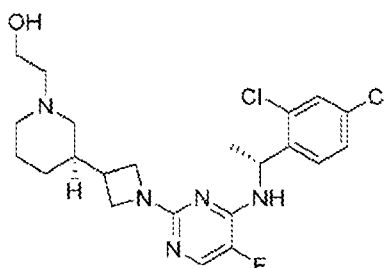
Ácido (1S,3s)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD; sal de ácido trifluoroacético) δ 10.83 - 10.57 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 4.18 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 6H), 2.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 1H). [M+H] 522.0

Ejemplo 47



Ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN; sal de ácido trifluoroacético) δ 11.30 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.17 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 1H), 3.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.84 - 1.71 (m, J = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.04 (q, J = 13.2 Hz, 1H). [M+H] 536.0

Ejemplo 48



2-((R)-3-(1-(4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN; sal de ácido trifluoroacético) δ 9.26 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 4.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.81 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.02 (m, J = 16.3 Hz, 1H). [M+H] 468.0

Ensayo de flujo de calcio. Los compuestos se evaluaron en un ensayo de flujo de calcio realizado sustancialmente de la siguiente manera. Las células Chem5-hCCR4 (EMD Millipore, Hayward, CA; HTS009C) se cultivaron en condiciones estándar y se congelaron en alícuotas de 10x10⁶ células/ml. El día anterior a la prueba del compuesto, se descongeló rápidamente un vial y se trasladó con pipeta en 20 ml de medio (DMEM +10 % FBS + 1 % Pen-Strep + 1 % L-glutamina). Las células se recolectaron mediante centrifugación y se resuspendieron en medio de cultivo fresco. Se sembraron 25 µL de suspensión celular en placas de 384 pocillos (Corning, Tewksbury, MA; CellBind con pared negra/fondo transparente). Las placas se centrifugaron a 300 g durante 10 segundos y se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂. El día de la prueba del compuesto, se retiró el medio de las placas y se agregaron 25 µL de medio sin suero a cada pocillo. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 2 h. Se añadieron 25 µL de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank + 20 mM HEPES pH 7,4) que contenía el colorante FLIPR Calcio 6 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA; No. R8191) y probenecid (2,5 mM) a cada pocillo y se incubó a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 2 h. Se añadieron compuestos en DMSO a las placas utilizando un dispensador digital HP D300e y todos los pocillos se normalizaron para que contuvieran 0,25 µL (0,5 %) de DMSO. Las placas se incubaron durante 1 hora a 37

°C y 5% de CO₂. CCL22 (Peprotech; Rockyhill, NJ) se diluyó en un tampón de ensayo que contenía 0,1 % de BSA a 7,5 nM (que corresponde a 5 × EC₈₀ de 1,5 nM).

- 5 Las placas de ensayo y la solución de trabajo de CCL22 se transfirieron al lector de placas FlexStation (Molecular Devices) a 37 °C durante 5 minutos de equilibrio. Se realizaron registros de fluorescencia a 485 de excitación/525 de emisión en intervalos de 2,5 segundos. En t=16 segundos, se añadieron 12,5 µL de solución CCL22 a cada pocillo y las lecturas continuaron durante 30 segundos a intervalos de 2,5 segundos. La fluorescencia mínima (F_{min}) se calculó promediando las lecturas antes de la adición del ligando y el cambio en la fluorescencia (ΔF) se calculó restando la F_{min} del promedio de las lecturas después de la adición del ligando.
- 10 La respuesta ΔF/F_{min} se graficó como una función de la concentración del compuesto y los valores de IC₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando un ajuste de 4 parámetros en el software PRISM (GraphPad; La Jolla, CA) o Dotmatics Browser.

Utilizando el ensayo de flujo de calcio descrito en este documento, se determinó la actividad de los compuestos descritos en este documento.

Los niveles de potencia se establecen en la Tabla 3, en donde IC₅₀: A < 0.1 µM; B = 0.1-0.5 µM; y C > 0.5 µM.

15

Tabla 3

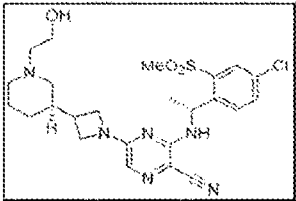
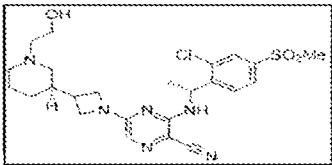
Número de Ejemplo	Potencia
1	A
2	B
3	C
4	C
5	B
6	B
7	C
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	C
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	C
22	A
23	B
24	B
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	B

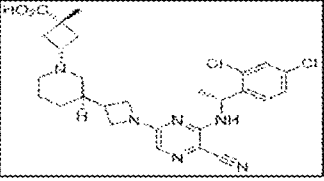
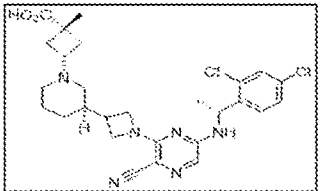
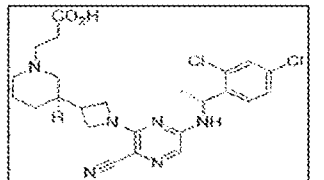
31	A
32	A
33	C
34 (Compuesto de referencia)	B
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	C
43	A
44	B
45	A
46	C
47	B
48	B

Los Ejemplos 49 a 53 se muestran en la Tabla 4.

Los compuestos divulgados en la Tabla 4 a continuación se sintetizaron utilizando los métodos descritos previamente en este documento, particularmente aquellos métodos utilizados en la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1 a 7 en este documento. Las potencias IC_{50} de estos compuestos también se midieron como se describió anteriormente en este documento.

Tabla 4

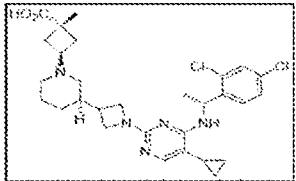
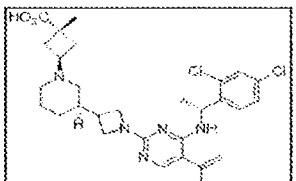
Ej. No.	Estructura química	Nombre Químico	Potencia
49		Ácido 3-[[[(1R)-1-(4-cloro-2-metilsulfonil-fenil)etil]amino]-5-[3-[(3R)-1-(2-hidroxi-etil)-3-piperidil]azetidin-1-il]pirazin-2-carbonitrilo; 2,2,2-trifluoroacético	C
50		5-[[[(1R)-1-(2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)etil]amino]-3-[3-[(3R)-1-(2-hidroxi-etil)-3-piperidil]azetidin-1-il]pirazin-2-carbonitrilo	C

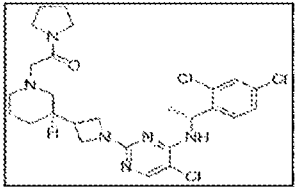
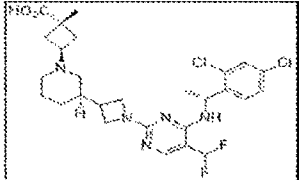
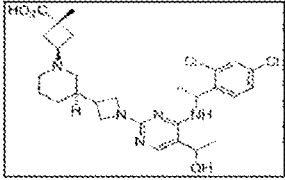
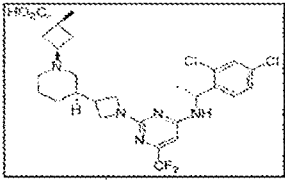
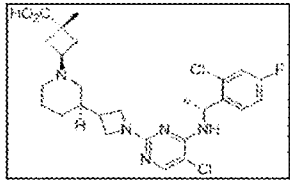
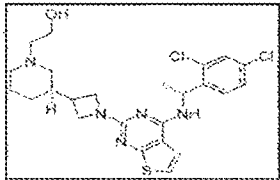
51		Ácido 3-[(1S,3R)-3-[1-[5-ciano-6-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirazin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico acid; ácido 2,2,2-trifluoroacético	C
52		Ácido 3-[(1S,3R)-3-[1-[3-ciano-6-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirazin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	C
53		Acido 3-(3-(1-(3-ciano-6-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)pirazin-2-il)azetidin-3-il)piperidin-1-il)propanoico	C

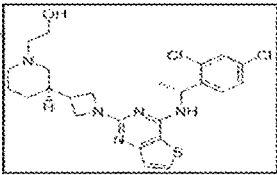
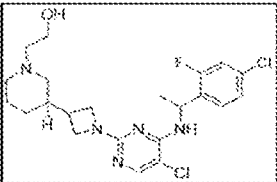
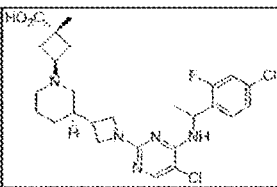
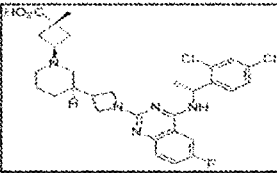
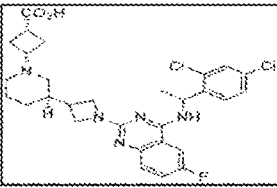
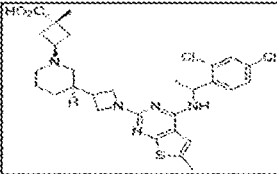
Los Ejemplos 54 a 95 se muestran en la Tabla 5.

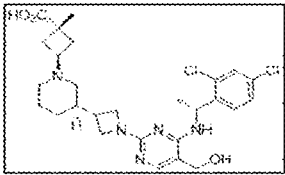
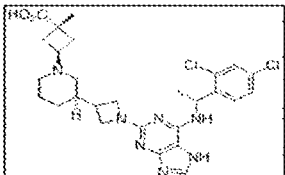
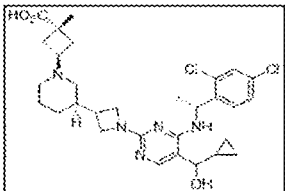
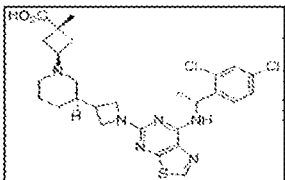
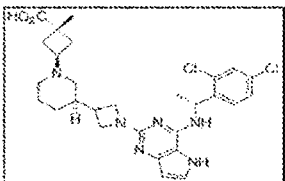
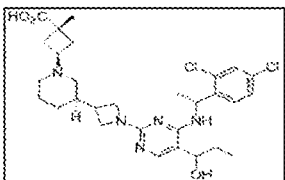
Los compuestos descritos en la Tabla 5 a continuación se sintetizaron utilizando los métodos descritos previamente en este documento, particularmente aquellos métodos utilizados en la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 8 a 48 en este documento. Las potencias IC₅₀ de estos compuestos también se midieron como se describió anteriormente en este documento.

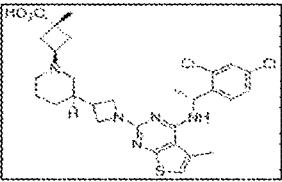
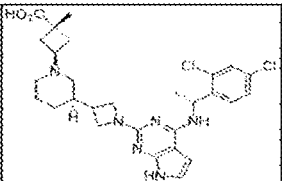
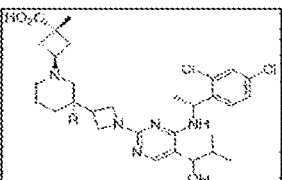
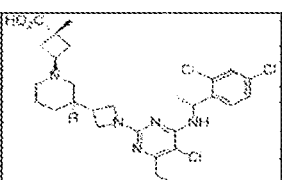
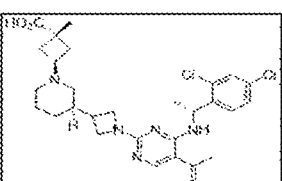
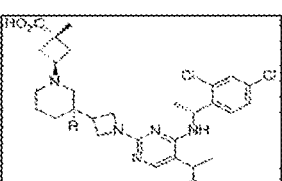
Tabla 5

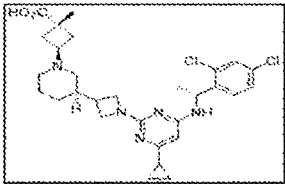
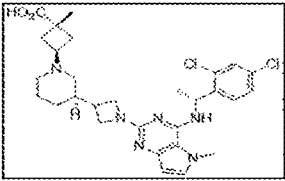
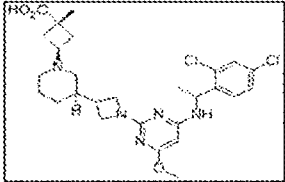
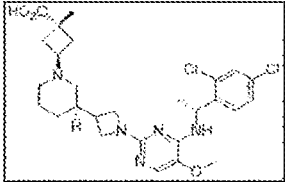
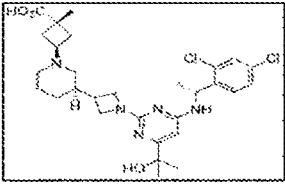
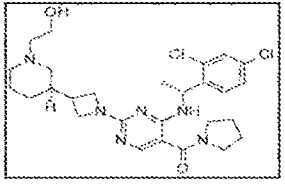
Ej. No.	Estructura química	Nombre Químico	Potencia
54		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-ciclopropil-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico	A
55		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[7-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]-5-metil-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

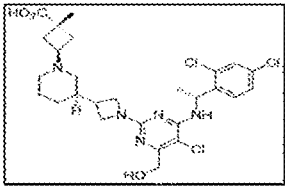
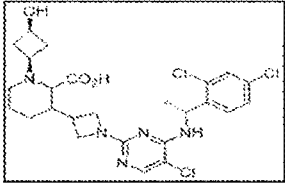
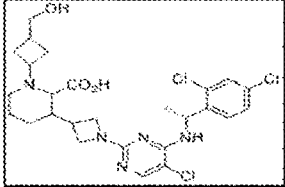
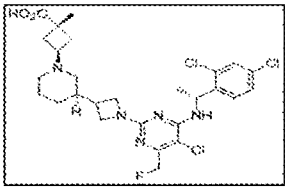
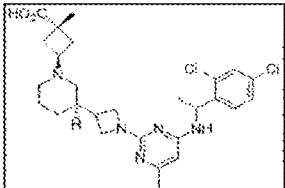
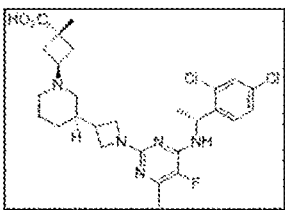
56		2-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-pirrolidin-1-il-etanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético	B
57		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[2-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
58		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(1-hidroxietil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
59		Ácido 3-[(1R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico	B
60		Ácido 3-[(3R)-3-[3-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]ciclobutil]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
61		Ácido 2-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]etanol; 2,2,2-trifluoroacético	A

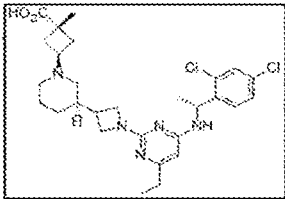
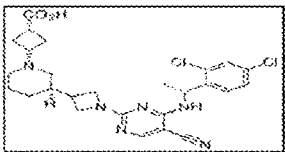
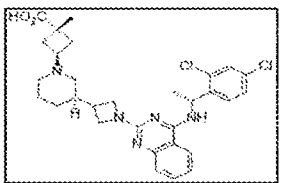
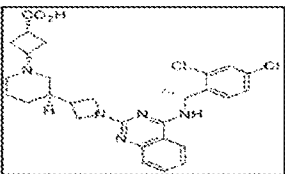
62		2-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]etanol; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
63		2-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etilamino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]etanol; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
64		Ácido 3-[(3R)-3-[3-[5-cloro-4-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etilamino]pirimidin-2-il]ciclobutil]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
65		Ácido 3-[(1R,3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-fluoro-quinazolin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
66		Ácido 3-[(1S,3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-fluoro-quinazolin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
67		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

68		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico	A
69		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[6-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-7H-purin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	B
70		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-[ciclopropil(hidroxi)metil]-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
71		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[7-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
72		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
73		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(1-hidroxipropil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

74		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
75		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
76		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(1-hidroxi-2-metil-propil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
77		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-etil-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
78		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-acetil-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
79		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-(1-metoxietil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

80		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-ciclopropil-6-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
81		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-metil-pirrollo[3,2-d]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
82		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-metoxi-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	C
83		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-metoxi-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
84		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
85		[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-2-[3-[(3R)-1-(2-hidroxietil)-3-piperidil]azetidin-1-il]pirimidin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético	B

86		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-(hidroximetil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
87		Ácido 3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-(3-hidroxiciclobutil)piperidin-2-carboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
88		Ácido 3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]piperidin-2-carboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
89		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-cloro-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-(fluorometil)pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
90		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-metil-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
91		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-fluoro-6-metil-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

92		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-6-etil-pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
93		Ácido 3-[(3R)-3-[1-[5-ciano-4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]pirimidin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]ciclobutanocarboxílico	B
94		Ácido 3-[(1R,3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]quinazolin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]-1-metil-ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A
95		Ácido 3-[(1S,3R)-3-[1-[4-[(1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil]amino]quinazolin-2-il]azetidin-3-il]-1-piperidil]ciclobutanocarboxílico; ácido 2,2,2-trifluoroacético	A

Los antagonistas potentes y selectivos del receptor de quimioquinas del motivo CC (CCR4) potencian las respuestas inmunitarias antitumorales al inhibir las células T reguladoras (T_{reg})

- 5 Los supresores de origen natural $CD4^+ Foxp3^+ T_{reg}$ son esenciales para la tolerancia inmunológica. Aunque la supresión mediada por T_{reg} de las células efectoras es importante para controlar las respuestas inflamatorias y prevenir enfermedades autoinmunes, se ha demostrado que la presencia de T_{reg} en el microambiente tumoral (TME) reduce las respuestas inmunitarias antitumorales. T_{reg} humana expresan CCR4, el receptor de las quimioquinas CCL17 y CCL22. Estas quimioquinas son producidas por células tumorales o macrófagos asociados a tumores y células dendríticas, así como por células T efectoras (T_{eff}). Los datos preclínicos y
- 10 clínicos en varios tipos de cáncer respaldan el papel del reclutamiento y la acumulación de T_{reg} mediada por CCR4 en el TME, lo que puede estar asociado con un mal pronóstico. Además, estudios longitudinales recientes en pacientes que reciben agentes IO demuestran una afluencia de T_{reg} en pacientes que responden, lo que puede atenuar las respuestas antitumorales óptimas. Por lo tanto, CCR4 es un objetivo ideal para bloquear selectivamente el reclutamiento de T_{reg} en el TME.
- 15 Se han desarrollado múltiples series estructuralmente únicas de antagonistas selectivos de moléculas pequeñas de CCR4. Estos antagonistas tienen potencias celulares en múltiples ensayos (incluso en un ensayo de quimiotaxis funcional con T_{reg} humanos primarios en suero al 100 %) en el rango bajo de dos dígitos nM. Los compuestos representativos son selectivos contra otros receptores de quimioquinas, GPCR y canales iónicos, incluido el canal hERG, y carecen de inhibición de las enzimas humanas comunes CYP450. Además,
- 20 los compuestos tienen excelentes propiedades ADME *in vitro* e *in vivo*, compatibles con una dosificación oral conveniente. En modelos tumorales singénicos preclínicos, nuestros antagonistas de CCR4 bloquean la migración de T_{reg} y apoyan la expansión de T_{eff} activado. A diferencia del enfoque no selectivo de eliminación de anticuerpos anti-CCR4, nuestros compuestos reducen T_{reg} en el tumor, pero no en los tejidos periféricos como la sangre, el bazo o la piel. En estudios de eficacia preclínica, los antagonistas de CCR4 potencian los

efectos antitumorales de varios inhibidores de puntos de control y estimuladores inmunes como los anticuerpos anti-PD-L1 y anti-CD137. Se observó una mayor inhibición del crecimiento tumoral y un aumento del porcentaje de ratones libres de tumores cuando estos agentes se combinaron con antagonistas de CCR4, sin ninguna toxicidad grave.

- 5 Ensayos de quimiotaxis. En términos generales, los ensayos de quimiotaxis se pueden realizar utilizando placas de filtro de 5 μm (Neuroprobe) con el quimioatrayente (MDC, TARC o SDF) colocado en la cámara inferior y una suspensión celular de 100,000 células CEM en la cámara superior. Los ensayos pueden incubarse durante 1-2 horas a 37 °C y el número de células en la cámara inferior puede cuantificarse mediante el ensayo CyQUANT (Molecular Probes).
- 10 El siguiente ensayo de quimiotaxis sérica se utilizó para determinar en qué medida los compuestos de la presente invención bloquean la migración celular mediada a través de CCR4. El ensayo se realizó utilizando el sistema de migración ChemoTX (Gaithersburg, MD) con una membrana de policarbonato trach-etch (PCTE) de tamaño de poro de 5 μm . Las células CCRF-CEM que expresan CCR4 se recolectaron mediante centrifugación a 400 $\times$ g a temperatura ambiente y luego se suspendieron a 2 millones de células/ml en suero humano. Luego se agregaron los compuestos (o un volumen equivalente de solvente (DMSO)) a la mezcla de células/suero a una concentración final de DMSO de 0,25 % (v/v), seguido de un período de preincubación del compuesto de 30 minutos. Por separado, el MDC humano recombinante se diluyó a 0,9 nM en HBSS 1x con BSA al 0,1 % y se colocaron 29 μL de MDC diluido en los pocillos inferiores de la placa ChemoTX. Se colocó la membrana de policarbonato (o PCTE) (tamaño de poro de 5 μm) sobre la placa y se transfirieron 50 μL de la mezcla de células/compuestos a cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 60 minutos, después de lo cual se retiraron las membranas de policarbonato y se agregaron 10 μL del agente intercalante de ADN CyQUANT a los pocillos inferiores. La cantidad de fluorescencia, correspondiente al número de células migradas, se midió utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer; Waltham, MA).
- 15
- 20
- 25 Detección de la unión de TARC y/o MDC radiomarcados a CCR4 - Protocolo A. Las placas fuente de las bibliotecas químicas se pueden obtener de proveedores comerciales y pueden contener compuestos individuales a 5 mg/mL en DMSO. A partir de estos, se pueden preparar múltiples placas de compuestos que contienen 10 compuestos en cada pocillo y luego diluirlos en DMSO al 20 % hasta una concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Se puede colocar una alícuota de 20 μL de cada mezcla en las placas de prueba y almacenar congelada hasta su uso.
- 30 Se puede preparar una línea celular transfectante estable que exprese CCR4 utilizando los métodos biológicos moleculares estándar actuales. Los transfectantes CCR4 pueden cultivarse en IMDM-5% FBS y recolectarse cuando la concentración esté entre 0,5 y $1,0 \times 10^6$ células/mL. Las células se pueden centrifugar y resuspender en un tampón de ensayo (20 mM HEPES, pH 7.1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , y con 0.2% BSA) a una concentración de $5,6 \times 10^6$ células/mL. Para establecer los ensayos de detección, se pueden agregar 0,09 mL de células a las placas de ensayo que contienen los compuestos (lo que produce una concentración final de compuesto de 1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ cada uno ($\sim$ 2-10 μM)), y luego 0,09 mL de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC diluido en tampón de ensayo (concentración final $\sim$ 50 pM, con $\sim$ 30,000 cpm por pocillo). Luego, las placas pueden sellarse e incubarse durante aproximadamente 3 horas a 4 °C en una plataforma de agitación. Las placas de ensayo se pueden recolectar utilizando placas de filtro Packard, previamente remojadas en una solución de PEI (polietilenimina) al 0,3 %, en un recolector de células al vacío Packard. Se añadió líquido de centelleo (50 μL) a todos los pocillos y las placas se pueden sellar y contar en un contador de centelleo Top Count. Se pueden usar pocillos de control que contengan solo diluyente (para recuentos totales) o exceso de MDC o TARC (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para unión no específica) para calcular el porcentaje de inhibición total para cada conjunto de compuestos. Los valores IC_{50} son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de MDC o TARC marcados al receptor en un 50%.
- 35
- 40
- 45

Detección de la unión de TARC y/o MDC radiomarcados a CCR4 - Protocolo B. TARC y MDC marcados con ^{125}I están disponibles en fuentes comerciales (por ejemplo, Perkin Elmer Life Sciences). Todos los tampones y materiales están disponibles en fuentes comerciales (por ejemplo, Sigma).

- 50 Para medir la unión de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC a células que expresan CCR4 (por ejemplo, células CEM (por ejemplo, ATCC HB-12624)), la ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC se diluye a una concentración de aproximadamente 200 pM en una solución salina tamponada (por ejemplo, RPMI suplementado con 0,5 % de BSA) y se agrega a un volumen igual de una suspensión de células (por ejemplo, células CEM a 5×10^6 células/mL). La mezcla resultante se incuba durante un período de tiempo (por ejemplo, 2 horas) y ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC no unidos se separa de las células mediante filtración, por ejemplo, al pasar a través de una placa de filtro GF/B (Packard Biosciences) pretratada con polietilenimina al 0,3 % (Sigma), utilizando un Packard Filtermate 96 (Packard Biosciences). La cantidad de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC retenido con las células en la placa de filtro se mide agregando una pequeña cantidad de líquido de centelleo (por ejemplo, 50 μL de Microscint-20 Packard Biosciences) y leyendo el centelleo en un equipo de detección apropiado, por ejemplo, un Packard TopCount 383 (Packard Biosciences).
- 55

La unión no específica de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC se puede estimar midiendo la cantidad de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC retenido con las células en la placa de filtro cuando el ensayo se realiza en presencia de un gran exceso de TARC o MDC no marcados. La inhibición de ^{125}I -TARC o la unión de ^{125}I -MDC a CCR4 se define como una disminución en la retención de ^{125}I -TARC o ^{125}I -MDC a las células en la placa filtrante.

- 5 Ensayo de movilización de calcio. Los experimentos de movilización de calcio se pueden realizar marcando la línea de células T humanas CEM con el colorante NDO-1 (45 minutos a temperatura ambiente), lavando con PBS y resuspendiendo en un tampón de flujo (HBSS con 1 % de FBS). Para cada experimento, 1×10^6 células se pueden incubar a 37 °C en la cubeta de un espectrómetro PTI y se puede graficar la relación de emisión de 410/490 nm a lo largo del tiempo (normalmente 2-3 minutos), con compuestos añadidos a los 5 segundos, seguidos de MDC, TARC u otras quimioquinas.

- 10 Producción de TNF α . La presente invención contempla el uso de un modelo murino de producción de TNF α mediante estimulación con LPS. Se puede suspender un compuesto antagonista de CCR4 en un medio, administrarlo por vía oral a un ratón (macho, C57BL/6) y, después de 0,5 horas, administrarle por vía peritoneal LPS (055:B5, Sigma) en una dosis de 60 mg/kg. A los grupos de control sólo se les podrá administrar el medio.
- 15 Sesenta minutos después del tratamiento con LPS, se puede realizar la recolección de sangre con heparina agregada de la vena cava abdominal bajo anestesia con éter y centrifugar (12,000 rpm) a 4 °C durante 3 minutos para proporcionar plasma (que se puede almacenar a -80 °C antes de su uso). El TNF α en el plasma se puede cuantificar utilizando un kit ELISA (R&D Systems; Minneapolis, MN).

- 20 Eficacia de los antagonistas del CCR4 para indicaciones terapéuticas. Choque séptico. Se describe un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento del choque séptico. Se puede inducir un modelo animal de choque endotóxico inyectando LPS a ratones. Se pueden tratar tres grupos (15 ratones por grupo) con una inyección i.p. de una dosis de LPS que produce una mortalidad del 90% en los ratones. Un grupo de ratones también puede recibir PBS y Tween 0,5% i.p. 30 minutos antes de la administración de LPS. Un segundo grupo de ratones también puede recibir diferentes
- 25 dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración 30 minutos antes o simultáneamente con la administración de LPS. Un tercer grupo de ratones puede servir como control positivo y estar formado por ratones tratados con IL-10 de ratón i.p. o anticuerpos anti-TNF i.p. 30 minutos antes de la administración de LPS. Se monitoriza la muerte de los ratones durante 72 horas después de la inyección de LPS.

- 30 Asma. En este documento se describen procedimientos representativos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento del asma. Procedimiento A: Se puede inducir un modelo animal de asma sensibilizando a los ratones a un antígeno experimental (por ejemplo, OVA) mediante técnicas de inmunización estándar y posteriormente introduciendo ese mismo antígeno en los pulmones de los ratones mediante aerosolización. Se pueden sensibilizar activamente tres grupos de ratones (10 ratones por grupo) el
- 35 día 0 mediante una única inyección i.p. con 100 μg de OVA en PBS, junto con un adyuvante selectivo de IgE (por ejemplo, hidróxido de aluminio). Once días después de la sensibilización, en el pico de su respuesta de IgE, los ratones pueden colocarse en una cámara de plexiglás y ser desafiados con OVA aerosolizada (1%) durante 30 minutos utilizando un nebulizador ultrasónico (por ejemplo, De Vilbiss; Ingersoll Rand; Dublín, IE). Un grupo de ratones puede recibir además PBS y Tween al 0,5 % i.p. en la sensibilización inicial, y en diferentes
- 40 dosis posteriormente, hasta el desafío con OVA aerosolizado. Un segundo grupo de ratones puede recibir diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial y en diferentes esquemas de dosificación posteriormente, hasta el desafío con OVA aerosolizada. Un tercer grupo de ratones, que sirve como control positivo, puede ser tratado con IL-10 de ratón i.p., anticuerpos anti-IL-4 i.p.
- 45 o anticuerpos anti-IL5 i.p. en la sensibilización inicial, y con diferentes esquemas de dosificación posteriormente, hasta el desafío con OVA aerosolizada.

Después de del desafío con OVA aerosolizada, los ratones pueden analizarse en diferentes momentos para determinar la función pulmonar, los infiltrados celulares en el lavado broncoalveolar (LBA), el examen histológico de los pulmones y la medición de los títulos de IgE específicos de OVA en suero.

- 50 Procedimiento B. La ovoalbúmina (OVA, 0,2 mg/ml) y el alumbre (8 mg/ml) preparados en solución salina fisiológica se pueden administrar por vía intraperitoneal (500 μL) a ratones (machos, C57BL/6) el día 1 (día de inicio de la prueba) y el día 8 (1 semana después), para sensibilizar a los ratones. Los días 15 a 21, los ratones pueden colocarse en una cámara de inhalación (V: 240 mm $\times$ largo: 240 mm $\times$ alto: 120 mm) y se puede asperjar una solución de OVA al 2% con un nebulizador de tipo onda ultrasónica (NE-U12; Omron, San Ramon, CA) durante 20 minutos para realizar la inducción. Se puede suspender uno o más antagonistas del CCR4 en
- 55 un medio y administrarlos por vía oral 30 minutos antes de la sensibilización con OVA el día 8 y 30 minutos antes de la inducción con OVA los días 15 a 21. Para un grupo de control, solo se puede administrar el medio. Tres horas después de la inhalación de OVA, el día 21, se puede desangrar a los ratones, insertarles tubos de catéter en la tráquea y lavarles los pulmones con solución salina fisiológica que contenga heparina (10 U/mL) para proporcionar un líquido de lavado broncoalveolar (BALF). El número de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo balsámico se puede contar utilizando un contador de hemocitos (SF-3000; Sysmex, Kobe, JP).
- 60

Dermatitis. En este documento se describen procedimientos representativos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento de la dermatitis. Modelo DTH de ratón. A los ratones (machos, Balb/c) se les puede afeitar el abdomen con una máquina cortadora de pelo, y se les puede aplicar en el abdomen una solución de etanol (100 µL) de 2,4,6-trinitroclorbenzeno (TNCB) al 7% (p/v), para sensibilizar a los ratones. Siete días después de la sensibilización, se puede aplicar una solución de TNCB al 1% (p/v) en aceite de oliva (20 µL) en la aurícula de los ratones (ambos lados de la oreja derecha), para realizar la inducción. Se puede disolver uno o más antagonistas del CCR4 en un medio y aplicarlos en ambos lados de la oreja derecha (20 µL) 2 h antes de aplicar el TNCB. A los grupos de control sólo se les podrá aplicar el medio. Inmediatamente después de la administración de los compuestos y 24 horas después de la aplicación de TNCB, se puede medir el grosor de las aurículas de los ratones con un medidor de espesor Dialthickness (Ozaki Seisakusho, JP), que se puede utilizar como indicador de eficacia en el modelo DTH de ratón.

Modelo de dermatitis al que se aplica el hapteno. En la aurícula (ambos lados de la oreja derecha) de los ratones (machos, Balb/c), se puede aplicar una solución de TNCB al 1% (p/v) (acetona:aceite de oliva=4:1) (20 µL) para realizar la primera sensibilización. Siete días después de la sensibilización, se puede aplicar TNCB al 1% (p/v) (acetona:aceite de oliva=4:1) (20 µL) en la aurícula de los ratones para realizar la inducción (día 0); este procedimiento se puede repetir los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. Se puede disolver uno o más antagonistas del CCR4 en un medio y aplicarlos en ambos lados de la oreja derecha (20 µL) dos horas antes de aplicar el TNCB. A los grupos de control sólo se les podrá aplicar el medio. Inmediatamente después de la administración de los compuestos y 24 horas después de la aplicación de TNCB, se puede medir el grosor de las aurículas de los ratones con un medidor de grosor Dialthickness, que se puede utilizar como indicador de eficacia en un modelo de dermatitis de ratón al que se le aplica hapteno de forma continua.

Infección. Se describe en este documento un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para aumentar la inmunidad protectora contra virus, bacterias y parásitos. La inmunidad protectora a los patógenos microbianos está frecuentemente mediada por células T reguladoras Th1. Dado que se cree que los antagonistas de CCR4 son inhibidores de las células reguladoras Th2, pueden alterar la regulación cruzada que normalmente existe entre las células Th1 y Th2 y potenciar las células Th1, aumentando así la protección contra las enfermedades infecciosas.

Se pueden infectar tres grupos de ratones (15 ratones por grupo) con el parásito intracelular *Leishmania major* (*L. major*) inyectándoles promastigotes de *L. major* SC en las almohadillas de sus patas traseras izquierdas. Cuatro semanas después de la infección, los ratones pueden ser desafiados con cualquiera de los dos: antígeno de *Leishmania* congelado-descongelado, o PBS como control negativo, en la almohadilla de la pata contralateral. Un grupo de ratones también puede recibir PBS y Tween al 0,5 % ip en la sensibilización inicial y en diferentes dosis a partir de entonces, hasta el desafío con antígeno de *Leishmania*. Un segundo grupo de ratones puede recibir diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía i.p., IV, SC, IM, PO o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial y en diferentes esquemas de dosificación posteriormente, hasta el desafío de antígeno de *Leishmania*. Un tercer grupo de ratones, que sirve como control positivo, puede consistir en ratones tratados con IL-12, anticuerpos anti-IL-4 ip o anticuerpos anti-IL-5 ip en la sensibilización inicial y con diferentes esquemas de dosificación posteriormente, hasta el desafío de antígeno de *Leishmania*.

Durante las siguientes 48 h, la hinchazón de la almohadilla de la pata, causada por una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado al desafío de antígeno de *Leishmania*, se puede controlar con un calibrador métrico. También se puede medir la respuesta de las células T de los nodos linfáticos de drenaje a la estimulación del antígeno de *Leishmania* in vitro, tanto a nivel de proliferación, producción de citocinas y otros criterios fenotípicos.

Artritis reumatoide. La artritis reumatoide (RA), que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica en la membrana que recubre las articulaciones (la membrana sinovial), afecta aproximadamente al 1 % de la población de los EE. UU., o 2.1 millones de personas en el país. Una mayor comprensión del papel de las citoquinas, incluidas TNF-α e IL-1, en el proceso inflamatorio ha permitido el desarrollo y la introducción de una nueva clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Los agentes (algunos de los cuales se superponen con las modalidades de tratamiento para la RA) incluyen ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) y KINERET (anakinra). Aunque algunos de estos agentes alivian los síntomas, inhiben la progresión del daño estructural y mejoran la función física en poblaciones particulares de pacientes, aún existe la necesidad de agentes alternativos con mayor eficacia, mecanismos de acción complementarios y menos efectos adversos o menos graves.

Se describe en este documento un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se puede inducir un modelo animal de artritis reumatoide en roedores inyectándoles colágeno tipo II en adyuvantes seleccionados. Se pueden inyectar por vía subcutánea o intradérmica colágeno tipo II emulsionado en adyuvante completo de Freund a tres grupos de roedores, cada uno de ellos compuesto por 15 ratones o ratas genéticamente susceptibles, los días 0 y 21. Un grupo de roedores puede recibir además PBS y Tween al 0,5 % i.p. en la sensibilización inicial y, posteriormente, en diferentes dosis. Un segundo grupo de roedores puede recibir diferentes dosis del antagonista o

antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial y en diferentes esquemas de dosificación posteriormente. Un tercer grupo, que servirá como control positivo, puede estar formado por roedores tratados con IL-10 de ratón i.p. o con anticuerpos anti-TNF i.p. en la sensibilización inicial y, posteriormente, con diferentes dosis.

Los animales pueden ser monitorizados desde la semana 3 hasta la 8 para detectar el desarrollo de articulaciones o patas hinchadas y calificarlos en una escala estándar de gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad puede confirmarse mediante análisis histológico de las articulaciones.

Lupus eritematoso sistémico. Se describe en este documento un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE). Los ratones hembra NZBW F1 desarrollan espontáneamente una patología similar al SLE que comienza a los 6 meses de edad y se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos séricos, glomerulonefritis y, eventualmente, la muerte.

Se pueden evaluar tres grupos de ratones NZBW, cada uno compuesto por 20 ratones por grupo. Un grupo de ratones puede recibir PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete y, posteriormente, en dosis variables. Un segundo grupo de ratones puede recibir diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración poco después del destete y, posteriormente, en diferentes esquemas de dosificación. Un tercer grupo de ratones, que servirá como control positivo, puede estar compuesto por ratones tratados con anticuerpos anti-IL-10 administrados poco después del destete y, posteriormente, en dosis variables. El desarrollo de la enfermedad se puede monitorizar en términos de mortalidad eventual, histología renal, niveles de autoanticuerpos séricos y proteinuria.

Malignidad relacionada con el cáncer. Se describe en este documento un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento del cáncer. Los ratones homocigotos para la mutación espontánea de inmunodeficiencia combinada grave *Prkdc^{scid}* (ratones SCID), se caracterizan por una ausencia de células T y células B funcionales, linfopenia, hipogammaglobulinemia y un microambiente hematopoyético normal. Los antecedentes genéticos adicionales del ratón pueden dar lugar a una falta de células asesinas naturales (en NOD-SCID); mientras que la adición de mutaciones en la cadena gamma del receptor IL2 da lugar a la pérdida de gran parte de la señalización de citoquinas, lo que da lugar a ratones altamente inmunodeficientes (NSG). A los ratones inmunodeficientes (ratones SCID, ratones NOD-SCID, NSG u otros) se les puede injertar un sistema inmunológico humano después del trasplante de PBMCs, células madre hematopoyéticas CD34+ o poblaciones efectoras inmunes aisladas. A estos ratones humanizados se les pueden trasplantar líneas de células tumorales humanas establecidas y cultivadas (xenoinjerto) o células tumorales humanas primarias para crear un xenoinjerto derivado del paciente (PDX). Además, las cepas de ratones normales pueden trasplantarse con una variedad de líneas tumorales de ratón bien caracterizadas, incluida la línea celular de timoma EL4, que han sido transfectadas con OVA para permitir una fácil evaluación de las respuestas de antígenos específicos del tumor después de la vacunación con OVA. Se pueden probar tres grupos de ratones de cualquiera de estos modelos tumorales para determinar la eficacia del antagonista de CCR4. Un grupo recibe PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del trasplante de tumor y, posteriormente, en dosis variables. Un segundo grupo recibe diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración después del trasplante de tumor y, posteriormente, en diferentes esquemas de dosificación. Un tercer grupo, que servirá como control positivo, puede estar compuesto por ratones tratados con anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IPN γ , IL-4 o TNF, administrados por vía intraperitoneal poco tiempo después del trasplante de tumor y, posteriormente, en diferentes dosis. Un segundo grupo recibe diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración después del trasplante de tumor y, posteriormente, en diferentes esquemas de dosificación. Un tercer grupo, que servirá como control positivo, puede estar compuesto por ratones tratados con anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IPN γ , IL-4 o TNF, administrados por vía intraperitoneal poco tiempo después del trasplante de tumor y, posteriormente, en programas de dosis variables.

La eficacia se puede monitorizar a través del crecimiento del tumor con su regresión. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, las respuestas citolíticas específicas de OVA se pueden medir estimulando las células de los nodos linfáticos de drenaje con OVA *in vitro*, y medir la citotoxicidad específica del antígeno en distintos momentos, tal como 72 h.

Modelos de trasplante de aloinjerto. Los sistemas de tumores de ratón aloinjertados, también conocidos como modelos singénicos, se pueden utilizar para evaluar los compuestos de la presente invención. A diferencia de los modelos de xenoinjerto convencionales, que a menudo carecen de relevancia debido al estado inmunocomprometido de los animales, el sistema inmunológico del huésped es normal en los modelos singénicos, que pueden representar más de cerca el microambiente del tumor nativo. Debido a que conservan sistemas inmunes intactos, los modelos de ratón singénicos son particularmente relevantes para estudios de terapias dirigidas basadas en el sistema inmunológico, que modulan la capacidad del sistema inmune para

buscar y destruir células cancerosas. Por ejemplo, el modelo MC38 de cáncer colorrectal se puede utilizar para explorar la actividad del tratamiento con un inhibidor de CCR4. El tratamiento con el inhibidor de CCR4 y/o otros agentes puede iniciarse antes, junto con o después de que las células cancerosas MC38 se hayan implantado o inyectado en los ratones receptores. Luego, los ratones se dividen o se asignan aleatoriamente en grupos de tratamiento, cada uno de los cuales contiene varios ratones, y se puede medir el impacto del tratamiento. Los puntos finales de las respuestas antitumorales incluyen la ausencia o presencia de un tumor, su tamaño, el tiempo hasta alcanzar un tamaño (incluida cualquier detección) o el tiempo hasta la regresión, la regresión a largo plazo u otros puntos finales aceptados. Los puntos finales adicionales de la actividad incluyen, por ejemplo, una caracterización de las poblaciones de células inmunes dentro y alrededor del tumor o sistémicamente o marcadores de respuestas de células inmunes (por ejemplo, niveles de citoquinas).

Los modelos singénicos consisten en tejidos tumorales derivados del mismo trasfondo genético que una cepa de ratón determinada. Se pueden trasplantar células cancerosas o tumores sólidos a un ratón huésped. Debido a que los tejidos cancerosos y el receptor comparten ascendencia, el trasplante no es rechazado por el sistema inmunológico del huésped. Luego se pueden monitorizar los tejidos para detectar cambios como crecimiento o contracción, metástasis y tasa de supervivencia. Se pueden realizar intervenciones terapéuticas y evaluar los resultados para comprender el potencial del tratamiento.

Se presenta un análisis de modelos singénicos y otros modelos tumorales para la determinación de la eficacia en. Teicher, B A, (Oct 2006) Mol Cancer Ther 5:2435. Existen disponibles comercialmente múltiples modelos tumorales singénicos con respuestas bien caracterizadas a inhibidores de puntos de control inmunitarios conocidos (por ejemplo, anti-PDL-1, anti-PD-1 y anti-CTLA-4) (por ejemplo, GenScript (Piscataway, NH) y Charles River Labs (Wilmington, MA)).

Soriasis. La psoriasis, un conjunto de enfermedades crónicas de la piel inmunomediadas comunes, afecta a más de 4.5 millones de personas en los EE. UU., de las cuales 1.5 millones se consideran que padecen una forma moderada a grave de la enfermedad. Además, más del 10% de los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica, que daña el hueso y el tejido conectivo alrededor de las articulaciones. Una mejor comprensión de la fisiología subyacente de la psoriasis ha dado lugar a la introducción de agentes que, por ejemplo, se dirigen a la actividad de los linfocitos T y las citoquinas responsables de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Estos agentes incluyen los inhibidores del TNF- α (también utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (RA)), incluidos ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab) y HUMIRA (adalimumab)), e inhibidores de células T como AMEVIVE (alefacept) y RAPTIVA (efalizumab). Aunque varios de estos agentes son eficaces hasta cierto punto en determinadas poblaciones de pacientes, ninguno ha demostrado tratar eficazmente a todos los pacientes.

Se describe en este documento un procedimiento representativo para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento de la psoriasis. Se puede generar un modelo de psoriasis en roedores transfiriendo por vía intravenosa una población de células T purificadas (por ejemplo, células T CD45Rbhi) obtenidas de los bazo de ratones BALB/c a ratones receptores inmunodeficientes CB 17 scid/scid. Los ratones desarrollan signos de enrojecimiento, hinchazón y lesiones en la piel similares a las de la psoriasis humana en las orejas, las patas y la cola 8 semanas después de la transferencia. Se pueden inyectar células T CD45Rbhi purificadas en tres grupos de ratones, cada uno compuesto por 10-15 ratones CB.17 scid/scid. Un grupo de ratones puede recibir además PBS y Tween al 0,5 % i.p. en la transferencia celular inicial y, posteriormente, en diferentes dosis. Un segundo grupo de ratones puede recibir diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración en la transferencia celular inicial y en diferentes esquemas de dosificación posteriormente. Un tercer grupo de ratones, que servirá como control positivo, puede estar formado por ratones tratados con anticuerpos contra IL-12, IL-4, IFN γ o TNF, o con la citoquina IL-10 en la transferencia celular inicial y en diferentes esquemas de dosificación posteriormente. Se puede monitorizar a los animales para detectar el desarrollo de lesiones similares a las psoriásicas durante 3 meses después de la transferencia de células.

Enfermedad inflamatoria intestinal. Se han desarrollado varios modelos murinos de IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Algunos de los modelos se presentan en ratones transgénicos modificados genéticamente a los que se les han eliminado ciertos genes de citoquinas (por ejemplo, IL-10 o IL-2) mediante recombinación homóloga. Se obtiene un modelo murino particular de IBD transfiriendo poblaciones altamente purificadas de linfocitos T CD4 $^{+}$ que portan el fenotipo marcador de superficie cd45rb hi a ratones SCID.

Los procedimientos representativos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR4 para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal comprenden tres grupos de ratones de cualquiera de los modelos mencionados anteriormente. Un grupo de ratones puede recibir PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y variar las dosis posteriormente para el modelo de transferencia de células. Un segundo grupo de ratones puede recibir diferentes dosis del antagonista o antagonistas del CCR4 administradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro

modo de administración poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y variando las dosis posteriormente para el modelo de transferencia de células. Un tercer grupo de ratones, que servirá como control positivo, puede estar compuesto por ratones tratados con anticuerpos contra IFN γ o TNF, o con la citoquina IL-10 poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y dosis variables posteriormente para el modelo de transferencia de células. Los ratones pueden ser evaluados durante 6 a 8 semanas para detectar el desarrollo de la enfermedad, monitorizados inicialmente para detectar pérdida de peso y/o prolapsos de recto y, posteriormente, para una evaluación histológica de su colon y tracto intestinal.

Ejemplo 96. El efecto de 2-((R)-3-(1-((R)-1-(2,4-Diclorofenil)etil)-3-(ciano)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol y ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6-metilpirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico en el nivel de eosinofilia pulmonar en un modelo murino de inflamación pulmonar inducida por ovoalbúmina.

Se realizó un estudio para investigar los efectos de la administración oral diaria del compuesto 2-((R)-3-(1-((R)-1-(2,4-Diclorofenil)etil)-3-(ciano)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)etan-1-ol (FLX-A-12) (divulgado en la Publicación de patente US 2018-0072740 publicada el 15 de marzo de 2018) y el compuesto ácido (1R,3r)-3-((R)-3-(1-(5-cloro-4-(((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-6-metilpirimidín-2-il)azetidín-3-il)piperidín-1-il)-1-metilciclobutano-1-carboxílico (FLX-B-10) (divulgado en el Ejemplo 38 del presente documento) sobre el nivel de eosinofilia pulmonar en un modelo murino de inflamación pulmonar inducida por ovoalbúmina. Se utilizó un sistema automatizado de análisis celular hematológico (DASIT Sysmex XT-2000iV) para realizar recuentos celulares totales y diferenciales y evaluar el grado de eosinofilia pulmonar inducida por desafío con ovoalbúmina. Se administraron FLX-A-12 y FLX-B-10 diariamente durante cinco días en dosis de 50 y 30-100 mg/kg respectivamente, y se midió la inflamación eosinofílica 24 horas después del último desafío con ovoalbúmina. Se incluyó dexametasona como sustancia de referencia positiva (3 mg/kg p.o. diariamente). Los días 20-23 inclusive, los ratones recibieron vehículo (30 % de PG en agua), compuesto de referencia (dexametasona, 3 mg/kg) y compuestos de prueba (FLX-A-12 a 50 mg/kg y FLX-B-10 a 30 y 100 mg/kg), 1 hora antes del desafío con ovoalbúmina por vía oral. Además, los compuestos de prueba (FLX-A-12 y FLX-B-10) se dosificaron el día 19 24 horas antes de la dosificación del día 20.

FLX-A-12 se formuló a una concentración de 5 mg/mL (que corresponde a la dosis de 50 mg/kg en un volumen de dosis de 10 mL/kg) en 30 % de PG en agua. Las dosis de FLX-B-10 (30 y 100 mg/kg) se prepararon disolviendo 3 y 10 mg/mL del compuesto respectivamente en PG al 30% en agua a un volumen de dosis de 10 mL/kg. La dosis de Dexametasona (3 mg/kg) se preparó disolviendo 0,3 mg/mL del compuesto en PG al 30% en agua a un volumen de dosis de 10 mL/kg.

Se evaluaron los efectos de FLX-A-12 y FLX-B-10 en el modelo de ratón de ovoalbúmina con inflamación pulmonar. El estudio se realizó en ratones Balb/c hembra e incluyó los siguientes 6 grupos de tratamiento (n=10/grupo): (i) Grupo vehículo: desafiado con solución salina y dosificado con vehículo compuesto, 1 hora antes del desafío; (ii) Grupo OVA/vehículo (control): desafiado con ovoalbúmina y dosificado con vehículo compuesto, 1 hora antes del desafío; (iii) OVA/FLX-A-12 50 mg/kg (p.o.): desafiado con ovoalbúmina y dosificado con FLX-A-12, 1 hora antes del desafío; (iv) OVA/FLX-B-10 30 mg/kg (p.o.): desafiado con ovoalbúmina y dosificado con FLX-B-10, 1 hora antes del desafío; (v) OVA/FLX-B-10 100 mg/kg (p.o.): desafiado con ovoalbúmina y dosificado con FLX-B-10, 1 hora antes del desafío; y (vi) Grupo de dexametasona 3 mg/kg (p.o.): desafiado con ovoalbúmina y dosificado con dexametasona, 1 hora antes del desafío.

La inflamación eosinofílica inducida por la provocación con ovoalbúmina (i.n.) se midió como aumento del recuento celular en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) utilizando un sistema automatizado de análisis celular hematológico (DASIT Sysmex XT-2000iV) 24 horas después del último desafío con OVA. Se evaluaron los efectos de los compuestos de prueba como capacidad para disminuir la inflamación eosinofílica con respecto al grupo OVA.

Para la sensibilización al antígeno, el día 1, los animales recibieron 10 μ g de OVA en 2 mg de hidrato de hidróxido de aluminio (Al(OH) $_3$) a un volumen de dosis de 200 μ l por ratón por vía subcutánea (s.c.). El día 14, todos los animales recibieron una segunda inyección subcutánea (de refuerzo) con la misma dosis de Alum/OVA que la indicada anteriormente.

Los días 20-23 inclusive, los ratones recibieron vehículo, 30 % de PG en agua, compuesto de referencia (dexametasona 3 mg/kg) y compuestos de prueba (FLX-A-12 a 50 mg/kg y FLX-B-10 a 30 y 100 mg/kg), 1 hora antes del desafío con OVA por vía oral. Además, los compuestos de prueba (FLX-A-12 y FLX-B-10) se dosificaron el día 19, 24 horas antes de la dosificación del día 20. Todos los compuestos se administraron en un volumen de dosis de 10 mL/kg. Los volúmenes de dosis se calcularon en función del peso individual del animal. Después de los tratamientos por vía oral en los días 20-23 inclusive, todos los animales fueron anestesiados y se les administró por vía intranasal 50 μ l de solución salina o 50 μ g de OVA en 50 μ l de solución salina. 24 horas después del desafío final el día 23, los animales fueron sacrificados por sobredosis de anestésico (inhalaición de 4-4,5 % Isoflurano/O $_2$, 2L/m e i.p. de Tiopental Na 300mg/kg). Se obtuvo una muestra

de sangre de la vena cava descendente, se colocó en un microtainer recubierto con EDTA y se centrifugó a 3000 g durante 10 minutos a 4 °C para separar el plasma. El plasma se almacenó a -80 °C antes del análisis.

Se tomaron pulmones completos para análisis histológico. Los pulmones se inflaron utilizando una jeringa con 0,6 ml de formalina tamponada con fosfato (PBF) al 10%. Posteriormente, los pulmones se almacenaron en PBF al 10% a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se lavaron los pulmones tres veces con 0,4 mL de solución PBS. El BALF se mantuvo en hielo durante un corto período de tiempo. El fluido recuperado se centrifugó a 400 g a 4°C durante 5 minutos. Una alícuota del sobrenadante de BALF (-250 µl) se almacenó a -80 °C para el análisis posterior de los niveles de mediadores (IL-4/5/13, CCL17 y CCL22). La cuantificación de IL-4/5/13, CCL17 y CCL22 se realizó utilizando un inmunoensayo basado en perlas magnéticas de ratón (Mouse Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel y Panel II) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el kit con algunas modificaciones menores. Las muestras de BALF se utilizaron sin diluir. La fluorescencia de la placa se leyó con un Luminex (sistema Bio-Plex 100). Las pellas celulares se suspendieron en 0,5 ml de PBS y las células (linfocitos y eosinófilos) se contaron mediante un sistema automatizado de análisis celular hematológico (DASIT Sysmex XT-2000iV).

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la inflamación eosinofílica inducida por la ovoalbúmina se midió mediante recuentos de células en el líquido cefalorraquídeo balsámico utilizando un sistema automatizado de análisis celular hematológico (DASIT Sysmex XT-2000iV) 24 horas después del último desafío con ovoalbúmina. Los datos se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media para cada grupo de tratamiento. Las diferencias entre los grupos tratados con respecto al grupo del vehículo se analizaron mediante un ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Se aceptó como estadísticamente significativo un valor $P < 0,05$. El efecto de los compuestos de prueba sobre la inflamación eosinofílica se expresó como porcentaje de inhibición de la respuesta de control para cada grupo de tratamiento. Los resultados del efecto de la exposición a ovoalbúmina (50 µg/ratón) en el desarrollo del asma alérgica se presentan en las FIGS 1 y 2. En el grupo OVA, el recuento de células aumentó a las 24 horas después de la exposición a ovoalbúmina, con respecto al grupo vehículo. El tratamiento con dexametasona (3 mg/kg, p.o.) provocó una reducción en el recuento de células eosinofílicas a las 24 horas después del desafío, que fue estadísticamente significativa. El porcentaje de reducción fue del 92%. La dexametasona confirmó su perfil antiinflamatorio en este modelo. Los resultados del efecto de FLX-A-12 (50 mg/kg, p.o.) en el modelo de asma inducido por ovoalbúmina se presentan en las FIGS 1 y 2. El tratamiento con FLX-B-10 (30 y 100 mg/kg) resultó en una reducción estadísticamente significativa de la inflamación eosinofílica solo a 100 mg/kg con respecto al grupo OVA.

El análisis de mediadores inflamatorios reveló que IL-5, IL-13, CCL-17 y CCL-22 se redujeron significativamente en presencia de compuestos de prueba y de referencia. Los niveles de IL-5 se redujeron significativamente en presencia de FLX-A-12 a 50 mg/kg, FLX-B-10 a 100 mg/kg y dexametasona (FIG. 3). La IL-13 se redujo significativamente en todas las condiciones en comparación con OVA. Se observó una disminución dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento con FLX-B-10 (FIG. 4). Además, el CCL-17 se redujo significativamente en todas las condiciones (FIG. 5), mientras que CCL-22 se redujo significativamente en todas las condiciones, excepto FLX-B-10 a 30 mg/kg. Se observó una disminución dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento con FLX-B-10 (FIG. 6).

Ejemplo 97. Inhibición del tráfico de Treg hacia el tejido inflamado del oído por el antagonista de CCR4 en un modelo de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH)

La hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) es un modelo in vivo de inflamación impulsada por la inmunidad mediada por células (respuesta Th2). La infiltración de Th2 en los tejidos depende de las quimioquinas y los receptores de quimioquinas, y las Th2 expresan niveles elevados del receptor de quimioquinas CCR4. La reacción DTH se divide en 2 fases, la fase de sensibilización (inmunización inicial con un antígeno específico) y la fase eferente o de desafío. El antagonista CCR4 se prueba en dosis múltiples (10, 30 o 100 mg/kg) para determinar el efecto sobre los parámetros fenotípicos en este modelo.

Diseño del estudio: Los ratones se sensibilizan tópicamente con una solución SOuL de oxazolona (1% (p/v)) en etanol absoluto en sus abdómenes afeitados. Siete días después de la sensibilización, los ratones fueron desafiados con 20 µL de oxazolona al 0,5% aplicado en el oído derecho. Se aplica solo SOuL de disolvente en el oído izquierdo. Para la dosificación profiláctica, se administra vehículo (1% HPMC), 10 mg/kg de dexametasona o el compuesto antagonista de CCR4 de prueba en dosis múltiples (10, 30 y 100 mg/kg) por vía subcutánea o por sonda oral una vez al día (QD) o dos veces al día (BID). Veinticuatro horas después del desafío, se cuantifica la hinchazón del oído utilizando un calibrador y el aumento neto del grosor del oído derecho (tratado con oxazolona) en comparación con el oído izquierdo (control del vehículo).

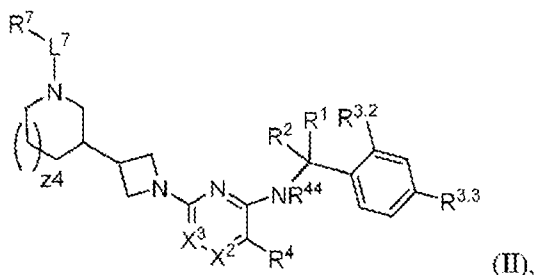
Se observa una disminución dependiente de la dosis de la hinchazón de las orejas en los animales tratados con antagonistas de CCR4 en comparación con los grupos del vehículo. Los animales a los que se les administra por vía subcutánea (QD) 100 mg/kg del compuesto antagonista de CCR4 muestran una inhibición más fuerte de la hinchazón de las orejas en comparación con los animales a los que se les administra por vía oral 100 mg/kg (BID) y es comparable al grupo dosificado con dexametasona (100 mg/kg QD).

En un modelo de DTH en ratones inducido por oxazolona, la dosificación de un antagonista de CCR4 reduce significativamente la hinchazón del oído. Estos datos sugieren que el reclutamiento de células T CCR4+ inflamatorias está bloqueado significativamente por el antagonista CCR4.

- 5 Aunque la invención se ha descrito con referencia a los ejemplos anteriores, se entenderá que las modificaciones y variaciones están comprendidas dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención está limitada únicamente por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X^2 es CR^9 o N;
 X^3 es CR^{10} o N;
 $n1, n2, n4, n7, n9, n10$, y $n44$ son independientemente un número entero de 0 a 4;
 $m1, m2, m4, m7, m9, m10, v1, v2, v4, v7, v9, v10$, y $v44$ son independientemente 1 o 2;
 $z4$ es un número entero de 0 a 2;
- 10 L^7 es un enlace -O-, -S-, $-NR^{7.2B}$ -, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
- 15 R^1 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{1.1}_3$, $-CHX^{1.1}_2$, $-CH_2X^{1.1}$, -CN, $-N_3$, $-SO_{n1}R^{1A}$, $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$, $-NHNR^{1B}R^{1C}$, $-ONR^{1B}R^{1C}$, $-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$, $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{1B}R^{1C}$, $-C(O)R^{1D}$, $-C(O)OR^{1D}$, $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$, $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$, $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$, $-NR^{1B}OR^{1D}$, $-OCX^{1.1}_3$, $-OCHX^{1.1}_2$, $-OCH_2X^{1.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 20 R^2 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{2.1}_3$, $-CHX^{2.1}_2$, $-CH_2X^{2.1}$, -CN, $-N_3$, $-SO_{n2}R^{2A}$, $-SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$, $-NHNR^{2B}R^{2C}$, $-ONR^{2B}R^{2C}$, $-NHC(O)NHNR^{2B}R^{2C}$, $-NHC(O)NR^{2B}R^{2C}$, $-N(O)_{m2}$, $-NR^{2B}R^{2C}$, $-C(O)R^{2D}$, $-C(O)OR^{2D}$, $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$, $-OR^{2A}$, $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$, $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$, $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$, $-NR^{2B}OR^{2D}$, $-OCX^{2.1}_3$, $-OCHX^{2.1}_2$, $-OCH_2X^{2.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 25 R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, -CN, $-N_3$, $-SO_{n4}R^{4A}$, $-SO_{v4}NR^{4B}R^{4C}$, $-NHNR^{4B}R^{4C}$, $-ONR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NHNR^{4B}R^{4C}$, $-NHC(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}SO_2R^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-NR^{4B}OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}_3$, $-OCHX^{4.1}_2$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 30 o cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 35 R^7 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{7.1}_3$, $-CHX^{7.1}_2$, $-CH_2X^{7.1}$, -CN, $-N_3$, $-SO_{n7}R^{7A}$, $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$, $-NHNR^{7B}R^{7C}$, $-ONR^{7B}R^{7C}$, $-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$, $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-N(O)_{m7}$, $-NR^{7B}R^{7C}$, $-C(O)R^{7D}$, $-C(O)OR^{7D}$, $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$, $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$, $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$, $-NR^{7B}OR^{7D}$, $-OCX^{7.1}_3$, $-OCHX^{7.1}_2$, $-OCH_2X^{7.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 40 R^9 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, -CN, $-N_3$, $-SO_{n9}R^{9A}$, $-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$, $-NHNR^{9B}R^{9C}$, $-ONR^{9B}R^{9C}$, $-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$, $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$, $-N(O)_{m9}$, $-NR^{9B}R^{9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, $-OCH_2X^{9.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 45 o cuando X^2 es CR^9 , entonces R^4 y R^9 pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X^2 es CR^9 y X^3 es CR^{10} , entonces R^9 y R^{10} pueden unirse

opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 5 R^{10} es hidrógeno, halógeno, $-CX^{10,1,3}$, $-CHX^{10,1,2}$, $-CH_2X^{10,1}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n10}R^{10A}$, $-SO_{v10}NR^{10B}R^{10C}$, $-NHNR^{10B}R^{10C}$, $-ONR^{10B}R^{10C}$, $-NHC(O)NHNR^{10B}R^{10C}$, $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$, $-N(O)_{m10}$, $-NR^{10B}R^{10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10,1,3}$, $-OCHX^{10,1,2}$, $-OCH_2X^{10,1}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o cuando X^2 es CR^9 y X^3 es CR^{10} , entonces R^9 y R^{10} pueden unirse opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o arilo no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 10 R^{44} es hidrógeno, $-CX^{44,1,3}$, $-CHX^{44,1,2}$, $-CH_2X^{44,1}$, $-SO_{n44}R^{44A}$, $-SO_{v44}NR^{44B}R^{44C}$, $-C(O)R^{44D}$, $-C(O)OR^{44D}$, $-C(O)NR^{44B}R^{44C}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 15 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , $R^{7,2B}$, R^{9A} , R^{9B} , R^{9C} , R^{9D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} , R^{10D} , R^{44A} , R^{44B} , R^{44C} , y R^{44D} son independientemente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{44B} , y R^{44C} unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

$X^{1,1}$, $X^{2,1}$, $X^{4,1}$, $X^{7,1}$, $X^{9,1}$, $X^{10,1}$, y $X^{44,1}$ son independientemente $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$;

- 25 $R^{3,2}$ es hidrógeno, halógeno, $-CX^{3,2,3}$, $-CHX^{3,2,2}$, $-CH_2X^{3,2}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3,2}R^{3,2A}$, $-SO_{v3,2}NR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-NHNR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-ONR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-NHC(O)NHNR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-NHC(O)NR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-N(O)_{m3,2}$, $-NR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-C(O)R^{3,2D}$, $-C(O)OR^{3,2D}$, $-C(O)NR^{3,2B}R^{3,2C}$, $-OR^{3,2A}$, $-NR^{3,2B}SO_2R^{3,2A}$, $-NR^{3,2B}C(O)R^{3,2D}$, $-NR^{3,2B}C(O)OR^{3,2D}$, $-NR^{3,2B}OR^{3,2D}$, $-OCX^{3,2,3}$, $-OCHX^{3,2,2}$, $-OCH_2X^{3,2}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 30 $R^{3,3}$ es hidrógeno, halógeno, $-CX^{3,3,3}$, $-CHX^{3,3,2}$, $-CH_2X^{3,3}$, $-CN$, $-N_3$, $-SO_{n3,3}R^{3,3A}$, $-SO_{v3,3}NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHNR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-ONR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHC(O)NHNR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-NHC(O)NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $N(O)_{m3,3}$, $-NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-C(O)R^{3,3D}$, $-C(O)OR^{3,3D}$, $-C(O)NR^{3,3B}R^{3,3C}$, $-OR^{3,3A}$, $-NR^{3,3B}SO_2R^{3,3A}$, $-NR^{3,3B}C(O)R^{3,3D}$, $-NR^{3,3B}C(O)OR^{3,3D}$, $-NR^{3,3B}OR^{3,3D}$, $-OCX^{3,3,3}$, $-OCHX^{3,3,2}$, $-OCH_2X^{3,3}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 35 $R^{3,2A}$, $R^{3,2B}$, $R^{3,2C}$, $R^{3,2D}$, $R^{3,3A}$, $R^{3,3B}$, $R^{3,3C}$ y $R^{3,3D}$ son independientemente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; los sustituyentes $R^{3,2B}$, $R^{3,2C}$, $R^{3,3B}$ y $R^{3,3C}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

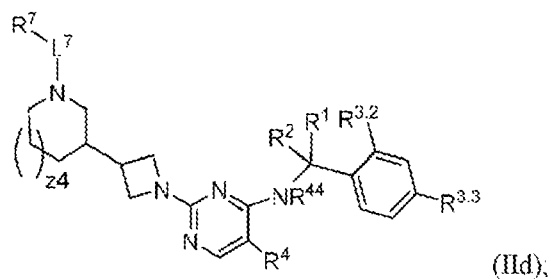
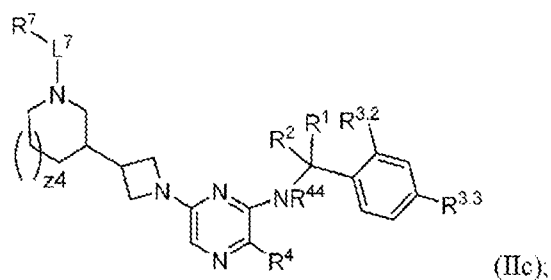
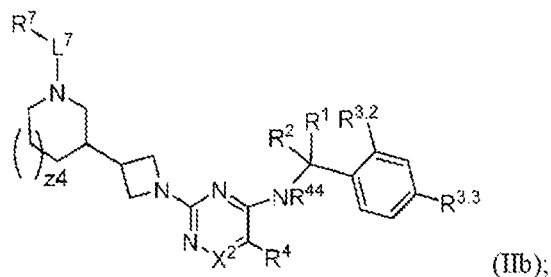
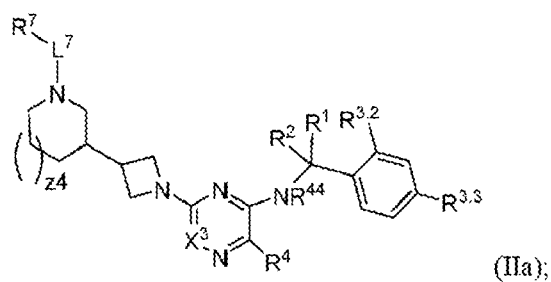
$n3.2$ y $n3.3$ son independientemente un número entero de 0 a 4;

$m3.2$, $m3.3$, $v3.2$ y $v3.3$ son independientemente 1 o 2; y

$X^{3,2}$ y $X^{3,3}$ son independientemente $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $z4$ es 1.

- 45 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural (IIa), (IIb), (IIc) o (IId):



- 5 opcionalmente en donde $R^{3.2}$ y $R^{3.3}$ son independientemente halógeno, por ejemplo $R^{3.2}$ y $R^{3.3}$ son independientemente cloro.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(i) X^2 es CR^9 ; y

- 10 R^9 es hidrógeno, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, o alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido; opcionalmente en donde R^9 es hidrógeno, $-CF_3$, o metilo no sustituido; o

(ii) X^3 es CR^{10} ; y

R^{10} es hidrógeno, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, o alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido; opcionalmente en donde R^{10} es hidrógeno o $-CN$.

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

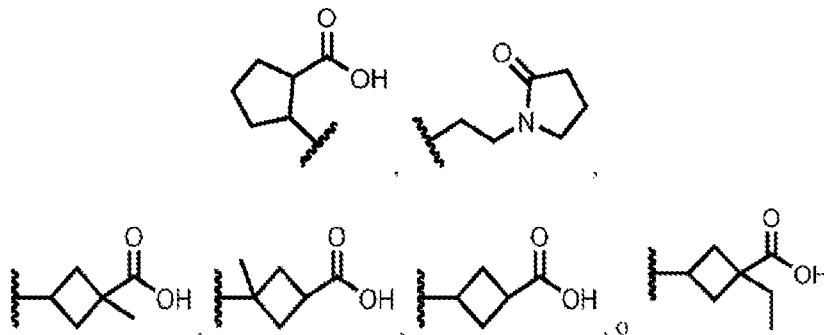
(i) R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-NR^{4B}R^{4C}$, $-C(O)R^{4D}$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, $-OR^{4A}$, $-NR^{4B}C(O)R^{4D}$, $-NR^{4B}C(O)OR^{4D}$, $-OCX^{4.1}_3$, $-OCHX^{4.1}_2$, $-OCH_2X^{4.1}$, alquilo sustituido o no sustituido, o heteroalquilo sustituido o no sustituido; o

- (ii) R^4 es hidrógeno, halógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CHX^{4.1}_2$, $-CH_2X^{4.1}$, $-CN$, $-C(O)OR^{4D}$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, alquilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 4 miembros sustituido o no sustituido; o
- (iii) R^4 es hidrógeno, $-CX^{4.1}_3$, $-CN$, $-C(O)NR^{4B}R^{4C}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o
- 5 (iv) R^4 es $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-CF_3$, o $-CH_3$.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- X^2 es CR^9 ; y
- 10 R^4 y R^9 se unen para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente en donde:
- (i) R^4 y R^9 se unen para formar un C_5 - C_7 cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido; o
- 15 (ii) R^4 y R^9 se unen para formar un cicloalquilo C_5 - C_7 no sustituido, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros no sustituido, fenilo no sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido; o
- (iii) R^4 y R^9 se unen para formar un C_5 cicloalquilo no sustituido, tienilo no sustituido, o fenilo no sustituido.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{44} es hidrógeno.
- 20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo en donde:
- (i) R^1 es alquilo sustituido o no sustituido; o
- (ii) R^1 es $-CH_3$; o
- 25 (iii) R^1 es hidrógeno;
- (iv) R^2 es alquilo sustituido o no sustituido; o
- (v) R^2 es $-CH_3$; o
- (vi) R^2 es hidrógeno.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- 30 (i) L^7 es un enlace alquileno sustituido o no sustituido, o cicloalquileno sustituido o no sustituido; o
- (ii) L^7 es un C_4 - C_6 cicloalquileno sustituido o no sustituido; o
- (iii) L^7 es un C_4 - C_6 cicloalquileno no sustituido; o
- (iv) L^7 es un ciclobutileno sustituido o no sustituido; o
- 35 (v) L^7 es un alquileno sustituido o no sustituido; o
- (vi) L^7 es un C_1 - C_6 alquileno sustituido o no sustituido; o
- (vii) L^7 es un enlace.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- 40 (i) R^7 es hidrógeno, halógeno, $-SO_{n7}R^{7A}$, $-SO_{n7}NR^{7B}R^{7C}$, $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-NR^{7B}R^{7C}$, $-C(O)R^{7D}$, $-C(O)OR^{7D}$, $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$, $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$, $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

(ii) R^7 es $-OR^{7A}$, $-C(O)R^{7D}$, $-C(O)OR^{7D}$, $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-SO_{n7}R^{7A}$, $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

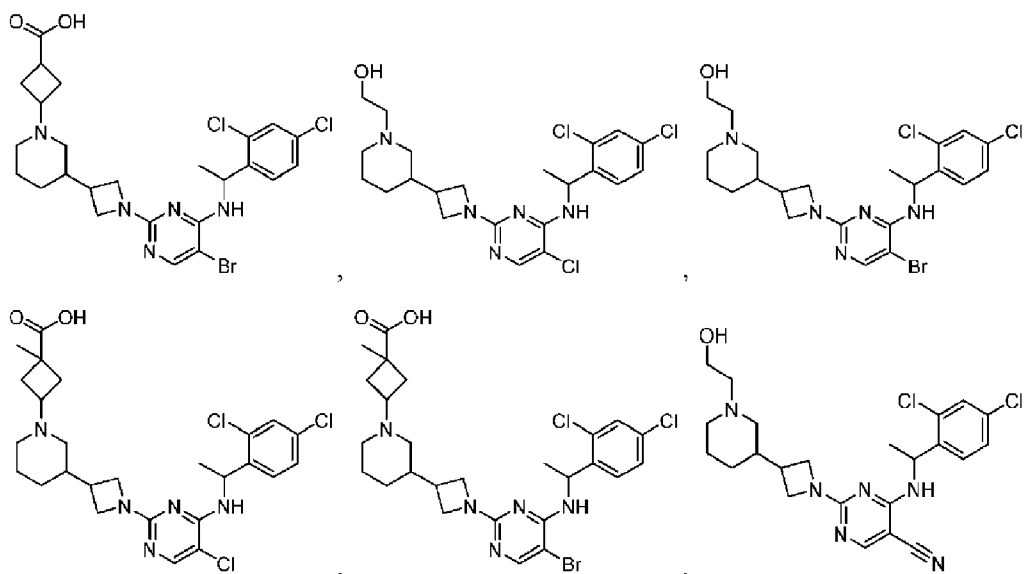
(iii) R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-F$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2SO_2NH_2$, $-(CH_2)_2SO_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-CH_2NHSO_2CF_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$, $-(CH_2)_3NHSO_2CF_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2NH_2$, o $-(CH_2)_2SO_2NH_2$; o

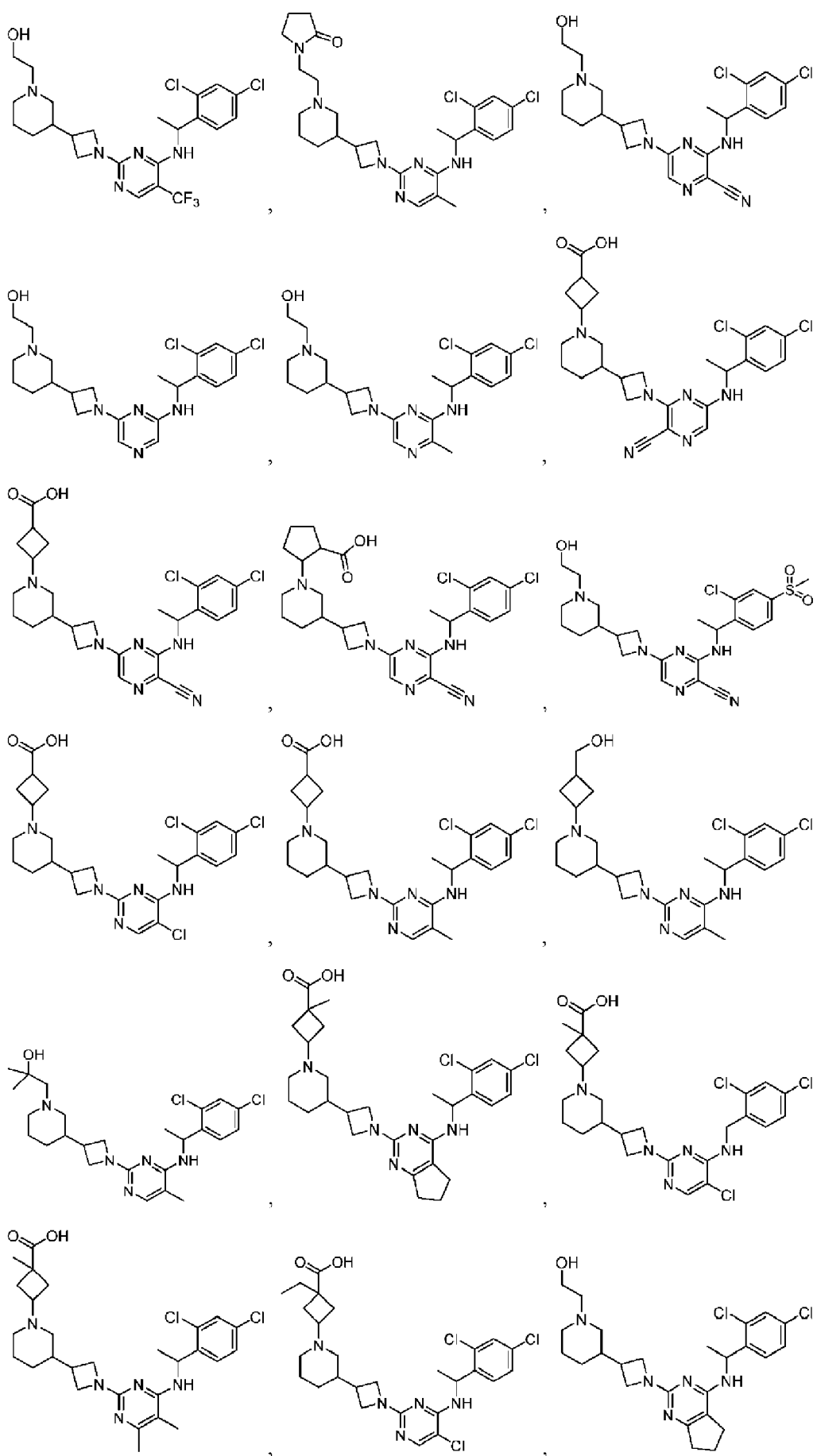
(iv) R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2OH$, $-(CH_2)_2SO_2NH_2$, $-(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3CONH_2$, $-(CH_2)_3CON(H)Me$, $-(CH_2)_3CON(Me)_2$, $-(CH_2)_2SO_2Me$, $-(CH_2)_3SO_2Me$, $-CH_2CH(OH)Me$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_2SO_2NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SO_2(N-morfolinilo)$, $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_3NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_2NHCOCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$, $-(CH_2)_2NHSO_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ (R y S), $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-CH_2-(2-imidazoilo)$, $-CH_2-(4-imidazoilo)$, $-CH_2-(3-pirazoilo)$, 4-tetrahidropiranilo, 3-oxetanilo, $-(CH_2)_2NHCO_2Me$, $-(CH_2)_3NHCO_2Me$, $-CH_2OH$,

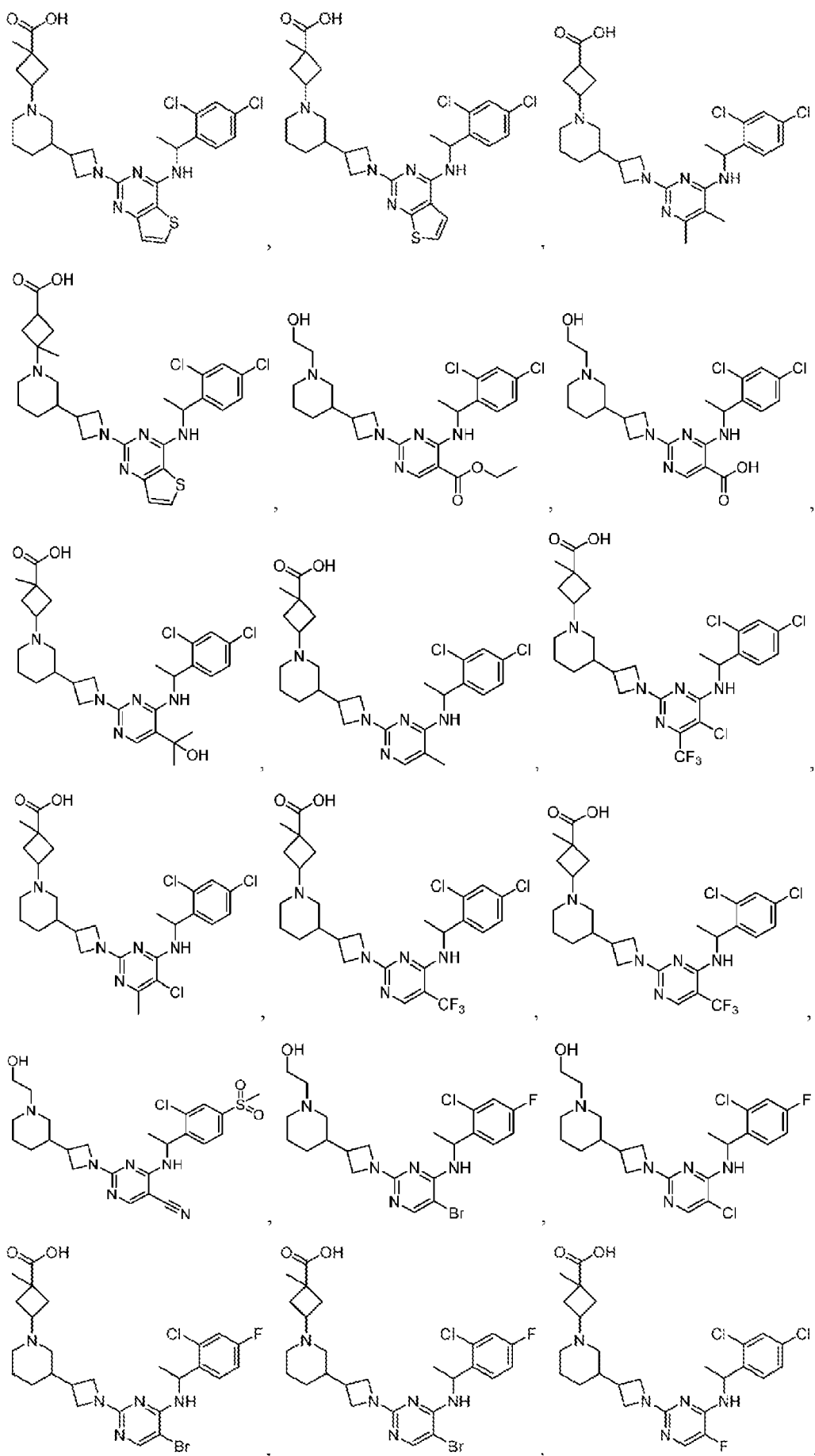


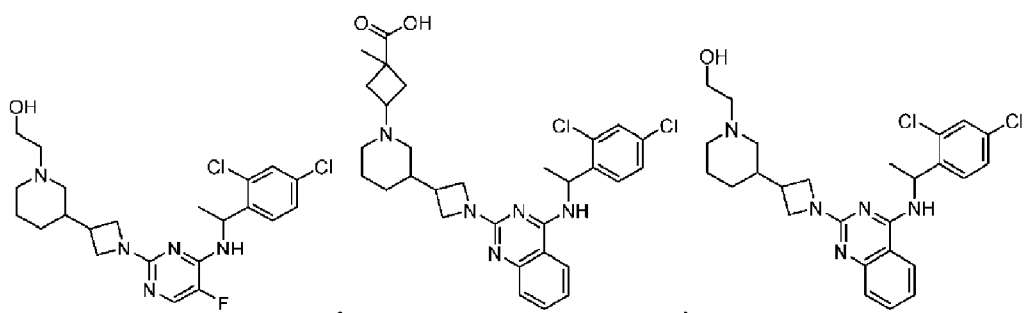
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-L^7-R^7$ es ciclobutilo sustituido con ácido carboxílico, ciclopentilo sustituido con ácido carboxílico o etilo sustituido con hidroxilo; todos opcionalmente sustituidos con alquilo sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

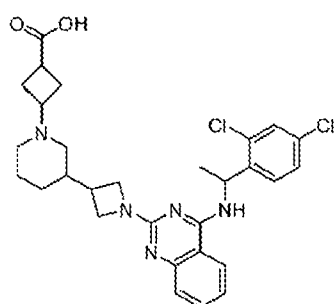




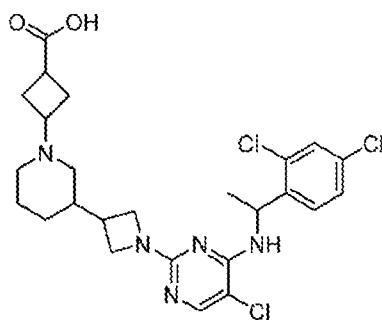




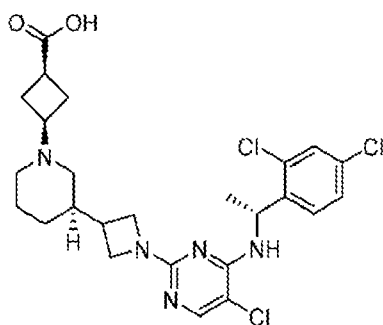
o



13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

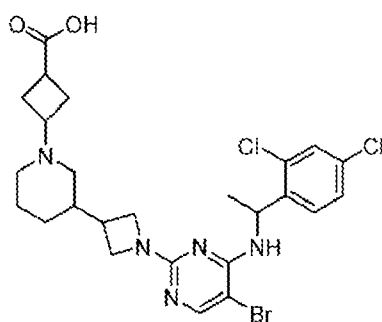


o

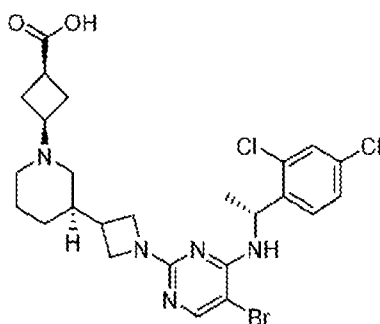


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

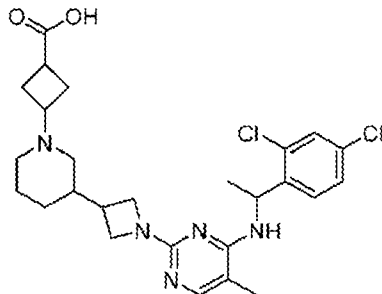


o

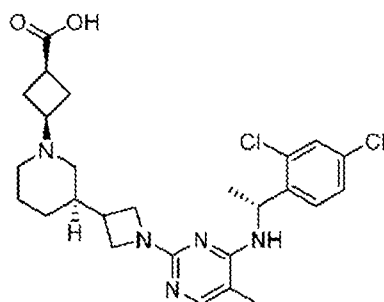


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

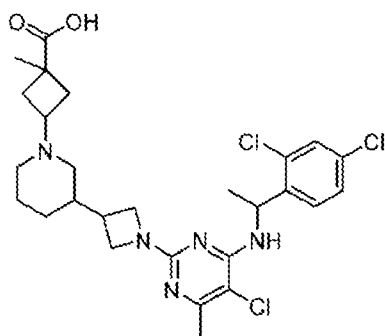


o

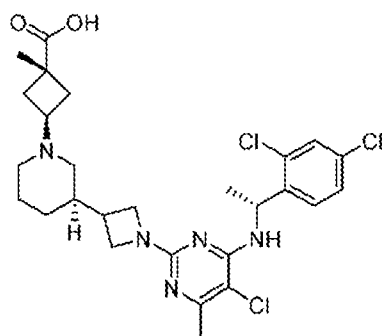


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

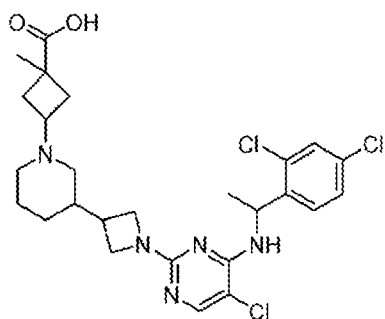


O

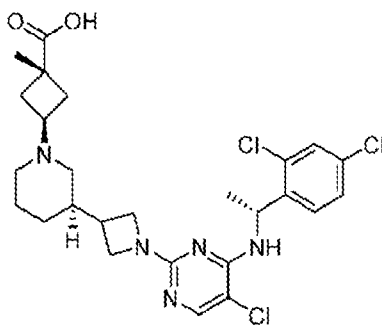


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 17. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

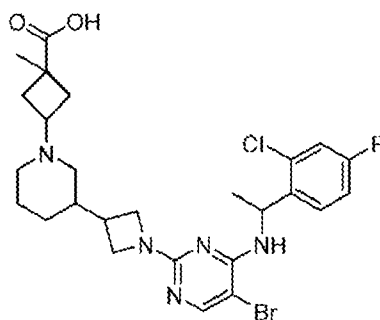


O

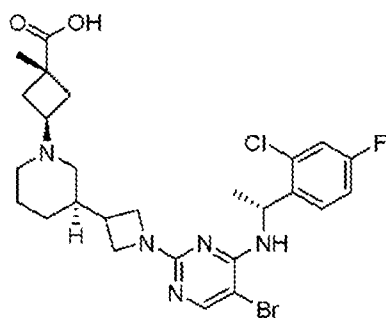


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:

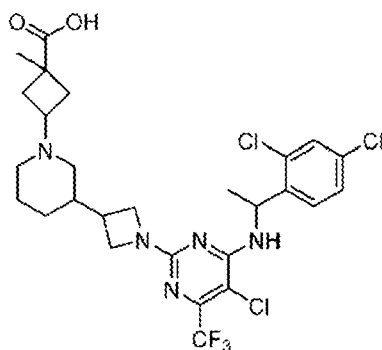


o

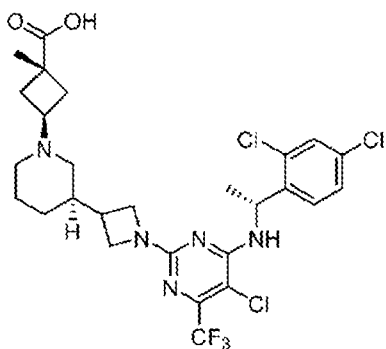


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 19. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la estructura:



o



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CCR4, que

comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto; opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del **Grupo A, Grupo B, Grupo C, Grupo D, Grupo E, Grupo F, Grupo G y Grupo H:**

Grupo A: una enfermedad o trastorno inmunológico o inflamatorio;

- 5 opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente antiinflamatorio al sujeto, por ejemplo, en donde el antiinflamatorio es talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol, calcipotriol, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un donante de óxido nítrico inhibidor de la ciclooxigenasa (CINOD), un glucocorticosteroide, metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina, analgésico, una diacereína, un derivado del ácido hialurónico o un suplemento nutricional; o

- 10 **Grupo B:** una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico;

- opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente cardiovascular o un agente para trastornos metabólicos al sujeto, por ejemplo, en donde el agente cardiovascular es un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2, un agente reductor de lípidos, un modificador de la morfología de las células sanguíneas, un trombolítico o un anticoagulante; o

Grupo C: cáncer, por ejemplo, cuando el cáncer es cáncer de colon o cáncer de páncreas;

opcionalmente, en donde el método comprende coadministrar un agente quimioterapéutico o un agente anticancerígeno al sujeto,

Opcionalmente en donde:

- 20 (i) el agente quimioterapéutico o agente anticanceroso es un fármaco antiproliferativo/antineoplásico, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un agente antimetabólico, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente citostático, un regulador descendente del receptor de estrógeno, un antiandrógeno, un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH, un progestágeno, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente que inhibe la invasión de células cancerosas, un inhibidor de la función del factor de crecimiento, un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; un agente antiangiogénico, un agente que daña los vasos sanguíneos, un agente utilizado en terapia antisentido, un antisentido anti-ras, un agente utilizado en una terapia génica, un agente inmunoterapéutico o un anticuerpo; o
- 30 (ii) el agente quimioterapéutico o el agente anticanceroso es un inhibidor de la ruta PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4 o un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB); o

(iii) el método comprende coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente modulador inmunológico;

- 35 opcionalmente, en donde el objetivo o la terapia del agente inmunomodulador se selecciona de TIM-3, LAG-3, B7-H3, TIGIT, BTLA, CD28, CD40, CD80, GITR, ICOS, OX40 (CD134), NKG2A, TGF-beta, IL2, IL12, IL7, IL15, IL21, IL13, CSF1R, PI3K delta, PI3K gamma, DNMT (Inhibidor de la metiltransferasa del ADN), HDAC (histona desacetilasa), Brd4, HMT (histonas metil transferasas), LSD1, TNFa, IL1, IFNa, IFNb, IFNg, STING, TLR, IL10, CCR2, CCR5, CXCR4, LFA1, MICA/B, VISTA, Adenosina, CD39, CD73, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, CD137, AXL, MERTK, TYRO, BTK, ITK, LCK, TET2, Arginasa, GCN2, B7-H4, HIF1alfa, LIGHT (TNFSF14), FLT3, CD158, CD47, IDO, RORgamma, TSR-022, MGB453, BMS-986016, IMP321, MGA271, MGD-009, RG-6058, AMG 557, SEA-CD40, dacetuzumab, CP-870,893, Chi Lob 7/4, lucatumumab, galiximab, INCAGN1876, TRX518, MEDI-570, MEDI-6469, INCAGN1949, huMab OX40L, monalizumab, galunisertib, luspatercept, YH-14618, dalantercept, BG-00011, trabedersen, isth-0036, ace-083, NKTR-214, IL2 recombinante, aldesleucina, EGEN-001, NHS-IL12, IL-7 recombinante, NIZ-985, ALT-803, IL-21 recombinante, anti-CD20.IL21,
- 45 tralokinumab, dupilumab, cabiralizumab, INCB50465, idealisib, TGR-1202, AMG319, IPI-549, azacitidina, decitabina, guadecitabina, vorinostat, panobinostat, belinostat, entinostat, mocetinoestat, givinostat, chidamida, quisinostat, abexinostat, chr-3996, ar-42, INCN54329, INCB57643, birabresib, apabetalona, alvocidib, PLX-51107, FT-1101, RG-6146, AZD-8186, CPI-0610, JQ1, INCB59872, IMG-7289, RG-6016, CC-90011, GSK-2879552, ORY-2001, 4SC-202, ORY-3001, recombinant TNFa, MEDI-1873, FPA-154, LKZ-145, IL1
- 50 recombinante, interferon alfa-n1 recombinante, interferón alfa-2b recombinante, interferón alfa-n3 recombinante, IFN beta-1a recombinante, actimmune, dinucleótidos cíclicos, poli I:C, IMO-2055, TMX-101, imiquimod, CpG, MGN1703, glucopiranosil lipido A, CBLB502, BCG, HELTONOL, AMPLIGEN, MOTOLIMOD, DUK-CPG-001, AS15, IL-10 recombinante, CCX140, CCX872, BMS-813160, CENICRIVIROC, CNTX-6970, PF-4136309, plozalizumab, INCB-9471, PF-04634817, maraviroc, PRO-140, BMS-813160, NIFEVIROC, OHR-118, ulocuplumab, plerixafor, x4p-001, us1-311, ly-2510924, APH-0812, BL-8040, BURIXAFOR, BALIXAFORTIDE, PTX-9908, GMI-1359, F-50067, IPH-4301, CA-170, ISTRADEFYLLINE, TOZADENANT, PBF-509, PBF-999, CPI-444, OREG-103, anticuerpos anti-CD39, oleclumab, PBF-1662, anticuerpos anti-

CD73, pembrolizumab, nivolumab, INCSHR1210, CT-011, AMP224, atezolizumab, avelumab, tremelimumab, urelumab, utomilumab, BMS-663513, PF-05082566, BGB-324, BPI-9016M, S-49076, ibrutinib, Cb-1158, MDX-1140, AMP-110, PT2385, CDX-301, FLX925, quizartinib, gilteritinib, PKC412, midostaurin, crenolanib, lirlumab, IPH-2101, anti-CD47, TTI-621, NI-1701, SRF-231, Efficacy-DEM, RCT-1938, epacadostat, F287, BMS983205, GDC-0919, o indoximod, o cualquier combinación de los mismos; o

5

Grupo D: una enfermedad o trastorno relacionado con la alergia; o

Grupo E: inflamación; o

Grupo F: asma o dermatitis; opcionalmente asma alérgica o dermatitis de contacto; o

Grupo G: urticaria autoinmune; o

Grupo H: rinitis alérgica.

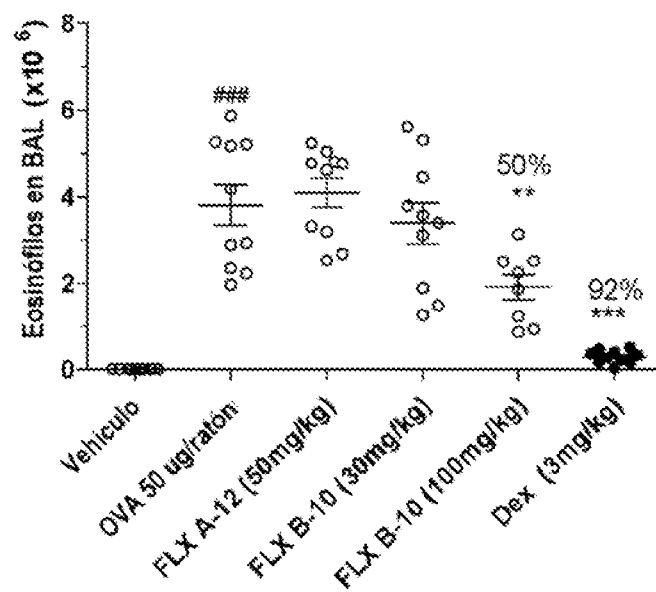


FIG. 1

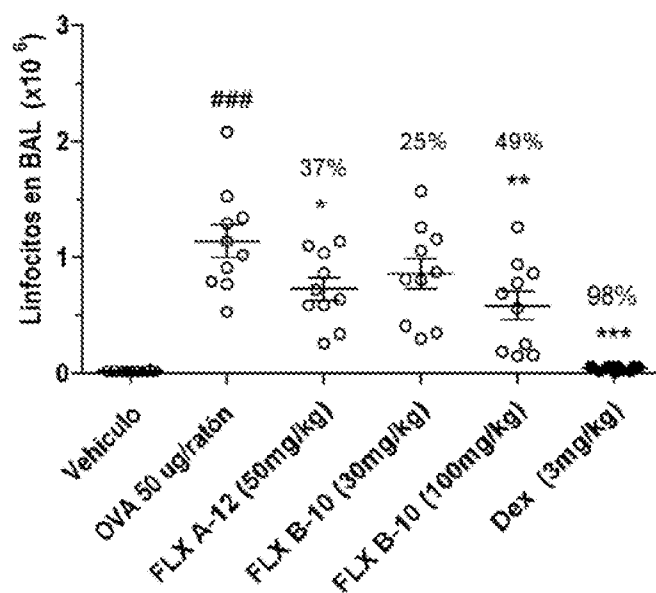


FIG. 2

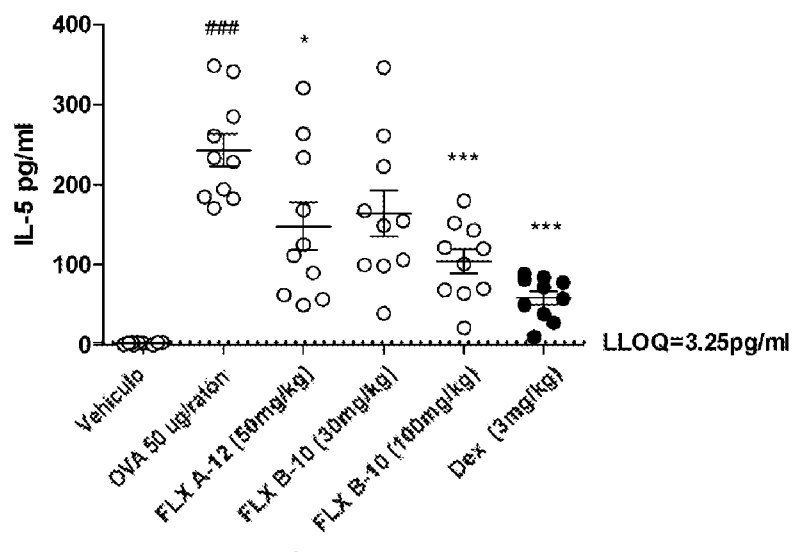


FIG. 3

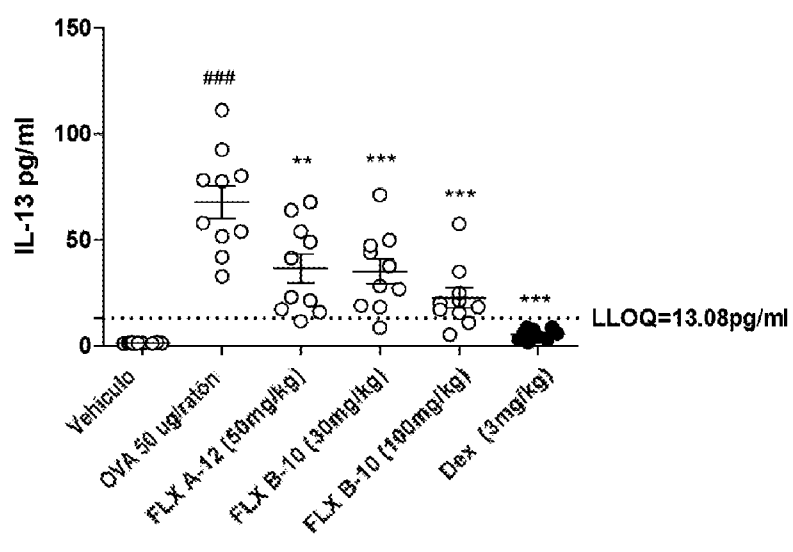


FIG. 4

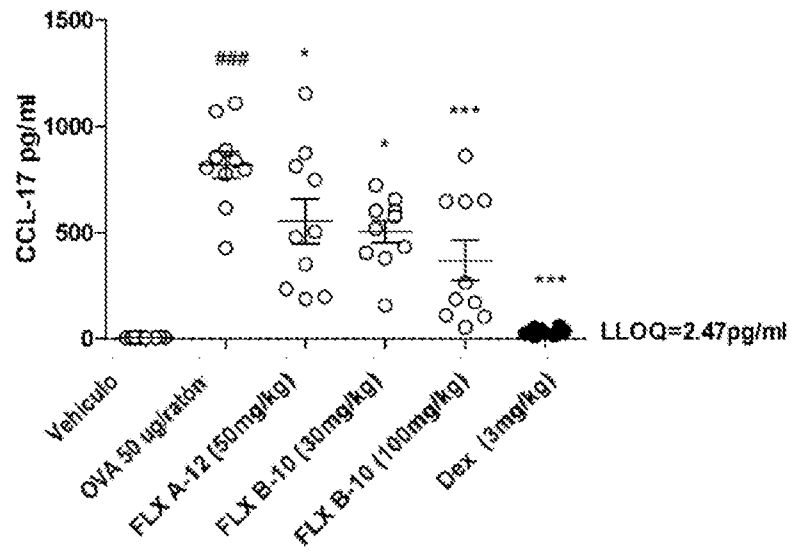


FIG. 5

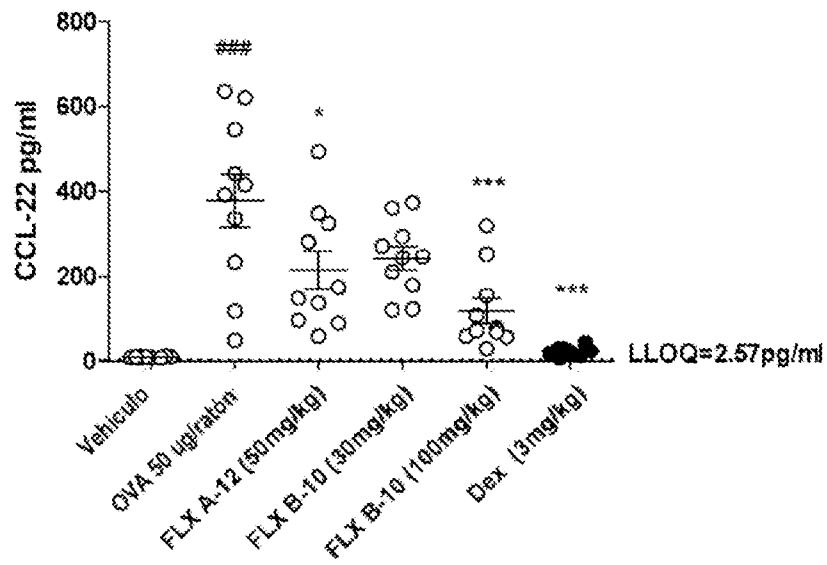


FIG. 6