

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 415**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2019 PCT/US2019/033944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019 WO19227007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2019 E 19731414 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2022 EP 3802534**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos como activadores de STING**

30 Prioridad:

**25.05.2018 US 201862676810 P**  
**13.09.2018 US 201862730610 P**  
**01.05.2019 US 201962841587 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2022**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WU, LIANGXING;**  
**LAJKIEWICZ, NEIL;**  
**YE, YINGDA;**  
**LI, ZHENWU y**  
**YAO, WENQING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 929 415 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos tricíclicos como activadores de STING

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de EE. UU. con números de serie 62/676.810, presentada el 25 de mayo de 2018, 62/730.610, presentada el 13 de septiembre de 2018 y 62/841.587, presentada el 1 de mayo de 2019.

10

## CAMPO TÉCNICO

[0002] La presente solicitud proporciona compuestos heterocíclicos tricíclicos que activan la ruta STING para producir interferones, que son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las enfermedades infecciosas y el cáncer.

15

## ANTECEDENTES

[0003] La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la infección por microorganismos extraños que incluyen bacterias, virus, parásitos y otras amenazas infecciosas, pero también responde a ciertas señales de peligro asociadas con daño celular o tisular. Esta respuesta se inicia mediante la activación de los llamados receptores de reconocimiento de patrones que pueden detectar diferentes formas de antígenos extraños, es decir, ácidos nucleicos, péptidos, carbohidratos y más, que luego conducen a la producción de interferones, quimiocinas y citocinas proinflamatorias y péptidos antimicrobianos para combatir infecciones (Palm and Medzhitov, Immunol Rev (2009) 227:221-233; Takeuchi and Akira, Immunol Rev (2009) 227:75-86; Beutler, Blood (2009) 113:1399-1407). STING (estimulador de genes de interferón), también conocido como MITA, MPYS, ERIS y TMEM173, es uno de esos receptores de reconocimiento de patrones en la respuesta inmunitaria innata que podría detectar ácidos nucleicos citosólicos (Ishikawa and Barber, Nature (2008) 455:674-678). La unión directa de STING a sus ligandos induce un cambio conformacional del complejo que da como resultado una cascada de señalización corriente abajo que implica la activación de TBK1, la fosforilación de IRF-3 y la producción de IFN tipo I y otras citocinas proinflamatorias, como TNF, IL-6 e IFN $\gamma$ . Ishikawa y Barber, Nature (2008) 455:674-678).

20

25

30

[0004] Los interferones de tipo I juegan un papel central en la orquestación de la respuesta antiviral del huésped a través de la inhibición de la replicación viral en las células infectadas, activando y mejorando la presentación de antígenos y desencadenando la respuesta inmune adaptativa a través de la acción directa e indirecta sobre las células T y B (McNab et al., Nat Rev Immunol (2015) 15:87-103, Crosse et al, J Innate Immun (2018) 10:85-93). Por lo tanto, esta citocina actúa como un regulador maestro cuya inducción en las primeras etapas de la infección viral modula las cascadas de señalización corriente abajo que promueven respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Por lo tanto, los IFN de tipo I se han evaluado como agentes terapéuticos para infecciones virales crónicas como el VHC y el VIH (Enomoto y Nishiguchi, World JHepatol (2015) 7:2681-2687; Azzoni et al, JInfect Dis (2013) 207:213-222). Lane y otros, Ann Intern Med (1990) 112:805-11).

35

40

[0005] También se ha investigado el uso de interferones de tipo I (IFN) (la familia IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ ) como posibles agentes antitumorales (Kirkwood, Semin Oncol (2002) 29:18-26; Tarhini et al, J Immunol (2012) 189:3789-3793). Los IFN tienen múltiples mecanismos anticancerígenos que incluyen: inhibición directa de la proliferación y angiogénesis de células tumorales; inducción de células T citotóxicas específicas de tumor; además de otros efectos inmunorreguladores sobre la producción de anticuerpos, activación de células asesinas naturales (NK), función de macrófagos, hipersensibilidad de tipo retardado y expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (Hervas-Stubbs et al, Clin Cancer Res (2011) 17: 2619-2627; Vannucchi et al, Curr Med Chem (2007) 14:667-679). Se ha demostrado la actividad anticancerígena de los IFN de tipo I en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (p. ej., leucemia de células pilosas) y tumores sólidos (p. ej., carcinoma de células renales y melanoma maligno) (Quesada et al, N Engl J Med (1984) 310:15-18; Pizzocaro et al, J Clin Oncol (2001) 19:425-431; Garbe y Eigentler, Melanoma Res (2007) 17:117-127), sin embargo, los resultados y la eficacia general han sido modestos. Esto puede deberse a la resistencia intrínseca a la muerte celular inducida por IFN, a la vida media corta (~30 minutos) de IFN dosificado por vía intravenosa o subcutánea, a toxicidades sistémicas que limitan la dosis y/o al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra proteína IFN recombinante. Por lo tanto, el desarrollo de un agente como un agonista de STING para inducir la producción de interferones de tipo I será de interés para este campo. Actualmente, hay dos clases diferentes de agonistas de STING: dinucleótido cíclico y molécula pequeña.

45

50

55

[0006] Los dinucleótidos cíclicos (CDN) pueden unirse directamente y activar STING, y el complejo de CDN bacteriano y STING se ha confirmado recientemente mediante cristalografía de rayos X (Burdette y Vance, Nat Immunol (2013) 14:19-26). En las células de mamíferos, el sensor principal del ADN de doble cadena cíclico (dsDNA), a saber, la sintetasa de GMP-AMP cíclica (cGAS), puede convertir ese ADNbc cíclico en un CDN de mamífero cGAMP (guanosina monofosfato-adenosina monofosfato cíclica; Gao et al, Cell (2013) 154:748-762). La interacción de cGAMP y STING también ha sido confirmada por cristalografía de rayos X (Cai et al, Mol Cell (2014) 54:289-296). Se han sintetizado derivados sintéticos de cGAMP y mostraron una excelente potencia celular para activar STING de ratón y humano *in vitro*, así como una buena

60

65

eficacia antitumoral demostrada en modelos preclínicos de ratón (Corrales et al, Cell Rep (2015) 11:1018-1030).

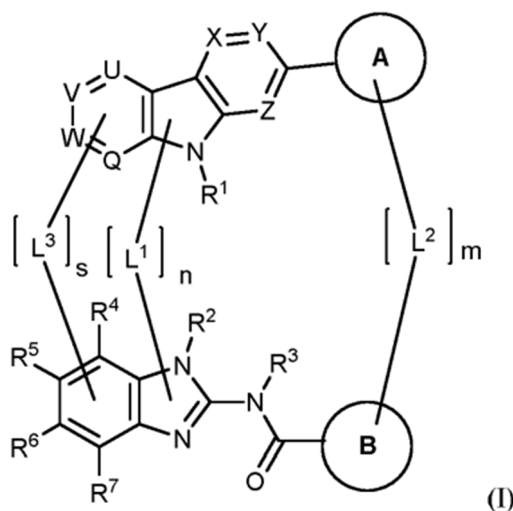
5 **[0007]** También se han identificado pequeñas moléculas que pueden activar STING, DMXAA (ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético) y CMA (10-carboximetil-9-acridanona) (Perera et al, J Immunol (1994) 153: 4684-4697, Kramer y otros, Antimi  
 10 Crob Agents Chemother (1976) 9:233-238). Estos dos compuestos químicamente no relacionados pueden activar la vía STING y bloquear la replicación de múltiples virus (Guo et al, Agents Chemother (2015) 59:1273-1281; Cheng et al, Am JRespir Cell Mol Biol (2011) 45:480- 488). Curiosamente, DMXAA demuestra una excelente actividad antitumoral en modelos preclínicos de ratones al estimular las respuestas de las células T CD8+ para promover el rechazo de tumores establecidos de una manera dependiente de STING, induciendo la necrosis tumoral a través de la interrupción de la  
 15 vasculatura tumoral, así como aumentando el efecto de la vacuna contra el cáncer (Corrales et al, Cell Rep (2015) 11:1018-1030, Wallace et al, Cancer Res (2007) 67:7011-7019, Tang et al, Plos One (2013) 8:1-6). Desafortunadamente, se descubrió que tanto DMXAA como CMA solo se unen y activan STING de ratón, pero no STING humano (Caviar et al, EMBO J (2013) 32: 1440-1450; Kim et al, ACS Chem Biol (2013) 8: 1396-1401).

20 **[0008]** Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar entidades de molécula pequeña que puedan activar STING humano e inducir la regulación positiva de la vía IRF3 y NFκB, que más tarde puede conducir a la producción de interferones y otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Este tipo de agentes inmunomoduladores pueden ser útiles no solo en enfermedades infecciosas para activar la inmunidad innata, sino también en cáncer y como adyuvantes de vacunas. Esta aplicación está dirigida a esta necesidad y otras.

**[0009]** Los documentos WO 2019/069269, WO 2017/175147 y WO 2017/175156 divulgan activadores STING.

## RESUMEN

25 **[0010]** La presente invención se refiere, entre otros, a compuestos de Fórmula (I):



o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que los miembros constituyentes se definen aquí.

50 **[0011]** La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

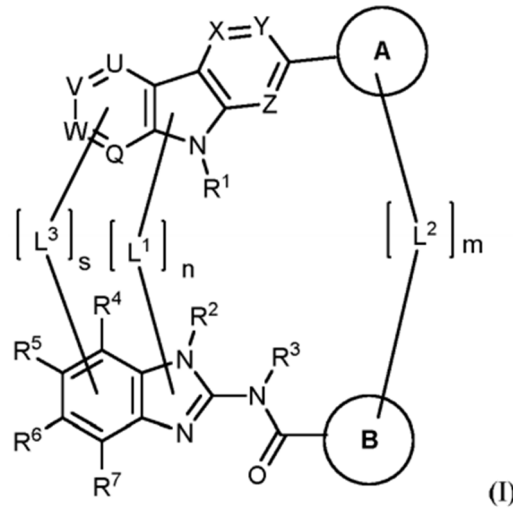
**[0012]** Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para activar STING, que comprenden poner en contacto el receptor con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0013]** La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 *Compuestos*

**[0014]** La presente solicitud proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es N o CR<sup>W</sup>;

Q es N o CR<sup>Q</sup>;

donde U=V=W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a8</sup>, SR<sup>a8</sup>, C(=O)R<sup>b8</sup>, C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>, OC(=O)R<sup>b8</sup>, OC(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)OR<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>,



cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

El resto del anillo A se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R<sup>A</sup> seleccionados independientemente grupos;

El resto del anillo B se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

s es 0 o 1;

donde n + m + s = 1 o 2;

cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;

cuando m es 1, uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>B</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;

cuando s es 1, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R-, -R-Cy-R-, -R-R-Cy-, -CyR-R-, y -Cy-R-Cy-;

cada R es independientemente M, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M-alqueno C<sub>1-6</sub>, M-alqueno C<sub>1-6</sub>-M, alqueno C<sub>2-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>-M-alqueno C<sub>2-6</sub>, M-alqueno C<sub>2-6</sub>-M, alqueno C<sub>2-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>-M-alqueno C<sub>2-6</sub> o M-alqueno C<sub>2-6</sub>-M, en el que cada uno de dichos alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alqueno C<sub>2-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de los grupos R<sup>G</sup>;

cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, o -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

cada R<sup>L</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>A1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y cada heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>b2</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>A1</sup> y R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(=O)R<sup>b12</sup>, C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=O)OR<sup>a12</sup>, OC(=O)R<sup>b12</sup>, OC(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)OR<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b12</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

20 cada R<sup>A12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

25 cada R<sup>B12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

30 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>2a</sup> seleccionados independientemente;

35 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

40 R<sup>5</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados



de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>7a</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>b7</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>7a</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>2a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>11</sup>;

20 cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

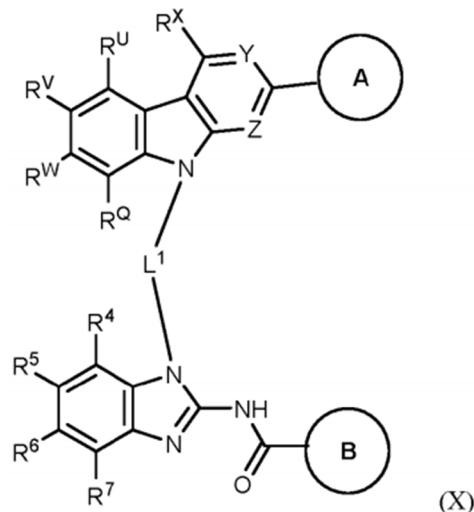
25 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(=O)R<sup>b11</sup>, C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=O)OR<sup>a11</sup>, OC(=O)R<sup>b11</sup>, OC(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)OR<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

30 cada R<sup>A11</sup>, R<sup>c11</sup> y R<sup>d11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

35 cada R<sup>B11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

40 cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquilitio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinito C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)alquilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

[0015] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^U$ ,  $R^V$ , y  $R^W$  se seleccionan cada uno independientemente de H, D, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , ciano-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , HO-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino, tio,  $\text{C}_{1-6}$  alquiltio,  $\text{C}_{1-6}$  alquilsulfinilo,  $\text{C}_{1-6}$  alquilsulfonylo, carbamilo,  $\text{C}_{1-6}$  alquilcarbamilo, di( $\text{C}_{1-6}$  alquil)carbamilo, carboxi, C alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilcarbonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , aminosulfonylo, alquilaminosulfonylo  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminosulfonylo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino  $\text{C}_{1-6}$  y di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminocarbonilamino;  $R^Q$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $\text{NO}_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alquileo  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{R}^{80}$ , -alquileo  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{R}^{90}$ , -alquileo  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{OR}^{80}$ , -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ eno-NHR<sup>80</sup>, alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{OR}^f$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ , y  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ , donde dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $\text{R}^8$  seleccionados independientemente;

$\text{R}^a$ ,  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , cicloalquilo arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos  $\text{R}^8$  seleccionados independientemente;

$\text{R}^b$  se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $\text{R}^8$  seleccionados independientemente;

cada  $\text{R}^e$  se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^f$  se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de  $\text{R}^{80}$ ,  $-\text{OR}^{80}$ ,  $\text{R}^{90}$  y  $-\text{NHR}^{80}$ ;

cada  $\text{R}^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN,  $\text{NO}_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fenilalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{OR}^{a8}$ ,  $\text{SR}^{a8}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b8}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{a8}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{b8}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{b8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{b8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{R}^{b8}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{b8}$ ,  $\text{NR}^{c8}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{b8}$ , y  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{c8}\text{R}^{d8}$ , en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ ,



cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(C<sub>1-6</sub> alquil)amino, tio, C<sub>1-6</sub> alquiltio, C<sub>1-6</sub> alquilsulfonilo, C<sub>1-6</sub> alquilsulfonilo, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>) aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(C<sub>1-6</sub> alquil)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino C<sub>1-6</sub>carbonilamino y di(C<sub>1-6</sub> alquil)aminocarbonilamino;

R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-R<sup>80</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-R<sup>90</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-OR<sup>80</sup>, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-NHR<sup>80</sup>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, OR<sup>f4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b4</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f4</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>80</sup>, R<sup>90</sup>, -OR<sup>80</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros cada uno de los alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R<sup>11</sup> seleccionados independientemente grupos;

cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>11</sup>;

cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f4</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>80</sup>, -OR<sup>80</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

5 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(=O)R<sup>b11</sup>, C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=O)OR<sup>a11</sup>, OC(=O)R<sup>b11</sup>, OC(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>e11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)OR<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B11</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup> R<sup>d11</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>A11</sup>, R<sup>c11</sup> y R<sup>d11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>B11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

20 y cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, C<sub>1-3</sub> alquiltio, C<sub>1-3</sub> alquilsulfino, C<sub>1-3</sub> alquilsulfonilo, carbamilo, C<sub>1-3</sub> alquilcarbamilo, di(alquilo C<sub>1-3</sub>) carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub> alcoxicarbonilo, C<sub>1-3</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilo, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilamino, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

[0016] En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos.

35 [0017] En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos.

[0018] En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos, en la que los aminoácidos se seleccionan independientemente de alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (cys), glutamina (Gin), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp, Arg, Glu, His, Lys, Ser, Thr, Asn y Gln. En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp, Arg, Glu, His y Lys. En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp y Arg. En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp, Arg, Glu, His, Lys, Ser, Thr, Asn y Gln. En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp, Arg, Glu, His y Lys. En algunas formas de realización, R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos seleccionados independientemente de Asp y Arg.

50 [0019] En algunas formas de realización, U=V-W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup> y CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N.

55 [0020] En algunas formas de realización, U=V-W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, y CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N.

[0021] En algunas formas de realización, U=V-W=Q se selecciona de N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup> y CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N.

60 [0022] En algunas formas de realización, U=V-W=Q es CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>.

[0023] En algunas formas de realización, U=V-W=Q es N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>.

65 [0024] En algunas formas de realización, U=V-W=Q es CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>.





- [0059]** En algunas formas de realización,  $R^W$  es H.
- [0060]** En algunas formas de realización, Q es N.
- 5 **[0061]** En algunas formas de realización, Q es  $CR^Q$ .
- [0062]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^b$ ,  $NR^cC(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2R^b$ , o  $S(=O)_2NR^cR^d$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente.
- 10
- [0063]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^b$ ,  $NR^cC(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2R^b$ , o  $S(=O)_2NR^cR^d$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , y heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente.
- 20
- [0064]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^b$ ,  $NR^cC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2R^b$ , o  $S(=O)_2NR^cR^d$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , y heteroarilalquilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente.
- 25
- [0065]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2R^b$ , o  $S(=O)_2NR^cR^d$ .
- 30
- [0066]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o  $C(=O)NR^cR^d$ , donde  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .
- 35
- [0067]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .
- 40
- [0068]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H.
- [0069]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H o  $OR^a$ .
- [0070]** En algunas formas de realización,  $R^Q$  es H u  $OR^a$ , donde  $R^a$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 independientemente grupos  $R^8$  seleccionados; y cada  $R^8$  se selecciona independientemente de OH,  $NO_2$ , CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , amino, alquilamino  $C_{1-3}$  y di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino.
- 45
- [0071]** En algunas formas de realización de fórmula (X):
- 50
- $R^Q$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^a$  y  $OR^f$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;
- $R^a$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo- $C_{1-4}$  de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;
- 60  $R^f$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $R^{90}$  y  $-NHR^{90}$ ;
- cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a8}$ ,  $C(=O)OR^{a8}$ ,  $OC(=O)R^{b8}$ ,  $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ , y  $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ ;
- 65 cada  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  y  $R^{d8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente

sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>b8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a10</sup>, NR<sup>C10</sup>R<sup>d10</sup>) y C(=O)OR<sup>a10</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>a10</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;  
 y R<sup>90</sup> es una cadena lineal de fórmula-(O-alquileo C<sub>2-4</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>G</sup>, en la que z es 1, 2, 3 o 4.

**[0072]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H o OR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros alquilo y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0073]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H u OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0074]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H u OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0075]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H, OR<sup>a</sup>, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y cada heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>; y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0076]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H u OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado de CN, OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-, OC(=O)R<sup>a8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>, OC(=O)NHR<sup>d8</sup>, -NHC(=O)R<sup>b8</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d8</sup>, C(=O)OH-alquilo C<sub>1-6</sub>-, C(=O)OHalcoxi C<sub>1-6</sub>-C(=O)-y -NHC(=O)OR<sup>b8</sup>; donde R<sup>a8</sup>, R<sup>b8</sup> y R<sup>d8</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-3</sub>, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de carboxi y amino.

**[0077]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> es H u OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

**[0078]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> se selecciona de H, metoxi, N-morfolinilpropoxi, metoxipropoxi, hidroxipropoxi, 3-(4-carboxibutanamido)propoxi, 3-(((2-carboxietoxi)carbonil)amino)propoxi, 3-(((2-carboxietil)carbamoil)oxi)propoxi, 2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etoxi; 2-(2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi; 2-(1-(3-carboxipropil)piperidin-4-il)etoxi; y 2-(1-((carboximetoxi)carbonil)piperidin-4-il)etoxi.

**[0079]** En algunas formas de realización, R<sup>Q</sup> se selecciona de H, metoxi, N-morfolinilpropoxi, metoxipropoxi e hidroxipropoxi.

**[0080]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo

C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub> alcoxycarbonilo, C<sub>1-3</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilo, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilamino, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

**[0081]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub> alcoxycarbonilo, C<sub>1-3</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilo, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, C<sub>1-3</sub> alquilaminosulfonilamino, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbamilo-, carboxi-alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>-, y carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-.

**[0082]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub> -alcoxi C<sub>1-3</sub>-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbamilo-, carboxi-alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>-, y carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-.

**[0083]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0084]** En algunas formas de realización:

5 cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;  
 y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

10 **[0085]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-3</sub> alcoxi, C<sub>1-3</sub> haloalcoxi, amino, C<sub>1-3</sub> alquilamino, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-,  
 15 carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>-, carboxi- alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>- y carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-.

20 **[0086]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, C haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

25 **[0087]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

30 **[0088]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi-, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-carbamil-, carboxi- alcoxycarbonil C<sub>1-3</sub>-, y carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>-.

35 **[0089]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

**[0090]** En algunas formas de realización, R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

**[0091]** En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

40 **[009]** En algunas formas de realización, R<sup>c</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

**[0093]** En algunas formas de realización, R<sup>d</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

45 **[0094]** En algunas formas de realización, R<sup>d</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

50 **[0095]** En algunas formas de realización, R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.

**[0096]** En algunas formas de realización, R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

55 **[0097]** En algunas formas de realización, R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente.

**[0098]** En algunas formas de realización, R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente.

65 **[0099]** En algunas formas de realización, R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 **[0100]** En algunas formas de realización, cada  $R^8$  se selecciona independientemente de OH,  $NO_2$ , CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , ciano-alquilo  $C_{1-3}$ , HO-alquilo  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-3}$  alcoxi-alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-3}$  haloalcoxi, amino,  $C_{1-3}$  alquilamino, di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino, tio, alquiltio  $C_{1-3}$ , alquilsulfino  $C_{1-3}$ , alquilsulfono  $C_{1-3}$ , carbamilo, alquilcarbamilo  $C_{1-3}$ , di(alquilo  $C_{1-3}$ )carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ carbonilo, alquilcarbonilamino  $C_{1-3}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-3}$ , aminosulfono, alquilaminosulfono  $C_{1-3}$ , di(alquilo  $C_{1-3}$ )aminosulfono, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino  $C_{1-3}$ , di(alquilo  $C_{1-3}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino  $C_{1-3}$  y di(alquilo  $C_{1-3}$ )aminocarbonilamino.
- 10 **[0101]** En algunas formas de realización, cada  $R^8$  se selecciona independientemente de OH,  $NO_2$ , CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , amino, alquilamino  $C_{1-3}$  y di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino.
- [0102]** En algunas formas de realización,  $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente.
- 15 **[0103]** En algunas formas de realización, X es  $CR^X$ ; Y es  $CR^Y$ ; y Z es  $CR^Z$ ;
- [0104]** En algunas formas de realización, X es N; Y es  $CR^Y$ ; y Z es  $CR^Z$ ;
- 20 **[0105]** En algunas formas de realización, X es  $CR^X$ ; Y es N; y Z es  $CR^Z$ ;
- [0106]** En algunas formas de realización, X es  $CR^X$ ; Y es  $CR^Y$ ; y Z es N;
- [0107]** En algunas formas de realización, uno de X, Y y Z son N;
- 25 **[0108]** En algunas formas de realización, dos de X, Y y Z son N;
- [0109]** En algunas formas de realización, X es N.
- [0110]** En algunas formas de realización, X es  $CR^X$ .
- 30 **[0111]** En algunas formas de realización, X es CH.
- [0112]** En algunas formas de realización:
- 35  $R^X$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a0}$ ,  $SR^{a0}$ ,  $C(=O)R^{b0}$ ,  $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $C(=O)OR^{a0}$ ,  $OC(=O)R^{b0}$ ,  $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ ,  $S(=O)_2R^{b0}$ , y  $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$  en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;
- 40 cada  $R^{a0}$ ,  $R^{c0}$  y  $R^{d0}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilalquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;
- 45 y cada  $R^{b0}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.
- 50 **[0113]** En algunas formas de realización,  $R^X$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a0}$ ,  $C(=O)R^{b0}$ ,  $C(=O)NR^{c0}R^{a0}$ ,  $C(=O)OR^{a0}$ ,  $OC(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ ,  $S(=O)_2R^{b0}$ , y  $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , y haloalquilo  $C_{1-6}$ , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;
- 55 cada  $R^{a0}$ ,  $R^{c0}$  y  $R^{d0}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho  $C_{1-6}$  alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;
- 60 y cada  $R^{b0}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está
- 65

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.

**[0114]** En algunas formas de realización, RX se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .

5 **[0115]** En algunas formas de realización, RX es H o alquilo  $C_{1-6}$ .

**[0116]** En algunas formas de realización, Y es N.

**[0117]** En algunas formas de realización, Y es  $CR^Y$ .

10

**[0118]** En algunas formas de realización:

$R^Y$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a0}$ ,  $SR^{a0}$ ,  $C(=O)R^{b0}$ ,  $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $C(=O)OR^{a0}$ ,  $OC(=O)R^{b0}$ ,  $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ ,  $S(=O)_2R^{b0}$ , y  $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$  en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

15

20

25

30

35

cada  $R^{a0}$ ,  $R^{c0}$  y  $R^{d0}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente; y

cada  $R^{b0}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.

**[0119]** En algunas formas de realización,  $R^X$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a0}$ ,  $C(=O)R^{b0}$ ,  $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ ,  $C(=O)OR^{a0}$ ,  $OC(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}R^{d0}$ ,  $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ ,  $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ ,  $S(=O)_2R^{b0}$ , y  $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

40

cada  $R^{a0}$ ,  $R^{c0}$  y  $R^{d0}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dichos alquilo  $C_{1-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 independientemente grupos  $R^G$  seleccionados; y cada  $R^{b0}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.

45

**[0120]** En algunas formas de realización,  $R^Y$  se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .

**[0121]** En algunas formas de realización,  $R^Y$  se selecciona de H, halo y CN.

50

**[0122]** En algunas formas de realización, Y es N o  $CR^Y$ , donde  $R^Y$  se selecciona de H, halo y CN.

**[0123]** En algunas formas de realización, Y es N, CH, CF o C(CN).

55

**[0124]** En algunas formas de realización, Y es CH, CF o C(CN).

**[0125]** En algunas formas de realización, Y es CH.

**[0126]** En algunas formas de realización, Z es N.

60

**[0127]** En algunas formas de realización, Z es  $CR^Z$ .

**[0128]** En algunas formas de realización:

$R^Z$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-

65

alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a0</sup>, SR<sup>a0</sup>, C(=O)R<sup>b0</sup>, C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=O)OR<sup>a0</sup>, OC(=O)R<sup>b0</sup>, OC(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)OR<sup>a0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup> en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros cada heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente.

cada R<sup>a0</sup>, R<sup>c0</sup> y R<sup>d0</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente.

y cada R<sup>b0</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente.

**[0129]** En algunas formas de realización, R<sup>x</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a0</sup>, C(=O)R<sup>b0</sup>, C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=O)OR<sup>a0</sup>, OC(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a0</sup>, R<sup>c0</sup> y R<sup>d0</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 independientemente grupos R<sup>G</sup> seleccionados; y cada R<sup>b0</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente.

**[0130]** En algunas formas de realización, R<sup>Z</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0131]** En algunas formas de realización, R<sup>Z</sup> se selecciona de H, halo y CN.

**[0132]** En algunas formas de realización, R<sup>Z</sup> se selecciona de H, F y CN.

**[0133]** En algunas formas de realización, Z es N, o CR<sup>Z</sup>, donde R<sup>Z</sup> se selecciona de H, halo y CN.

**[0134]** En algunas formas de realización, Z es N, CH, CF o C(CN).

**[0135]** En algunas formas de realización, Z es CH, CF o C(CN).

**[0136]** En algunas formas de realización, Z es CH.

**[0137]** En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0138]** En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> es H o metilo.

**[0139]** En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> es H.

**[0140]** En algunas formas de realización, R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, o heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>2a</sup> seleccionados independientemente.

**[0141]** En algunas formas de realización, R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>2a</sup> seleccionados independientemente.

**[0142]** En algunas formas de realización, R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.



cada  $R^{c11}$  y  $R^{d11}$  seleccionado independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;  
 $R^{80}$  es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos; y  
 $R^{90}$  es una cadena lineal de fórmula  $-(O\text{-alquilenilo } C_{2-4})_z\text{-}R^G$ , en la que z es 1, 2, 3 o 4.

5

**[0150]** En algunas formas de realización,  $R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o  $OR^{a4}$ ;

en donde  $R^{a4}$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

10

cada  $R^{4a}$  se selecciona independientemente de CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo,  $O$ ,  $a9$ ,  $C(=O)R^{b9}$ ,  $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(=O)OR^{a9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ , y  $S(=O)_2R^{b9}$ ;

15

cada  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2 o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

20

cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente; y

25

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de OH,  $NO_2$ , CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , amino, alquilamino  $C_{1-3}$  y di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino.

30

**[0151]** En algunas formas de realización,  $R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o  $OR^{a4}$ ;

donde  $R^{a4}$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos cada uno con 1 o 2 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

35

cada  $R^{4a}$  se selecciona independientemente de CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a9}$ ,  $C(=O)R^{b9}$ ,  $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(=O)OR^{a9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ , y  $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ;

40

cada  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  seleccionado independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

45

cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente; y

50

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ .

**[0152]** En algunas formas de realización:

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o  $OR^{a4}$ ;

$R^{a4}$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos cada uno con 1 o 2 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

55

cada  $R^{4a}$  se selecciona de CN,  $OR^{a9}$ ,  $NHR^{d9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NHR^{d9}$ ,  $NHC(=O)R^{b9}$ ,  $NHC(=O)OR^{b9}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d9}$  y  $NHS(=O)_2R^{b9}$ ;

60

cada  $R^{a9}$  y  $R^{d9}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente; y

cada grupo  $R^{11}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-3}$ , carboxi-alcoxi  $C_{1-3}$ , carboxi, amino y haloalquilo  $C_{1-3}$ .

65

**[0153]** En algunas formas de realización:

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o OR<sup>a4</sup>;

R<sup>a4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona de OR<sup>a9</sup> y OC(=O)R<sup>b9</sup>;

cada R<sup>a9</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de heteroarilo de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente; y

cada grupo R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0154]** En algunas formas de realización, R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o OR<sup>a4</sup>, donde R<sup>a4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado de CN, amino, OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, OC(=O)R<sup>a8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>, OC(=O)NHR<sup>d8</sup>, -NHC(=O)R<sup>b8</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d8</sup>, C(=O)OH-alquilo C<sub>1-6</sub>, C(=O)OH-alcoxi C<sub>1-6</sub>-C(=O)-y -NHC(=O)OR<sup>b8</sup>; donde R<sup>a8</sup>, R<sup>b8</sup> y R<sup>d8</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-3</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de carboxi y amino; y R<sup>b8</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-3</sub>, carboxi y amino.

**[0155]** En algunas formas de realización, R<sup>4</sup> se selecciona de H, metilo, OH, metoxi, isopropoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi, metoxipropoxi, aminopropoxi, CN-propoxi, N-morfoliniletoxi, N-morfolinilpropoxi, (4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(((carboximetoxi)carbonil)amino)propoxi, 3-(3-(carboximetil)ureido)propoxi, 3-(2-amino-3-carboxipropanamido)propoxi, 3-(3-carboxipropanamido)propoxi, 3-(((2-carboxietil)carbamoil)oxi)propoxi, 2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etoxi, 3-(((3-carboxipropil)sulfonamido)propoxi y OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)pirazolilo, en el que el pirazolilo está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

**[0156]** En algunas formas de realización, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(Asp-Asp-Arg-Asp).

**[0157]** En algunas formas de realización, R<sup>4</sup> se selecciona de H, metilo, OH, metoxi, hidroxipropoxi, N-morfolinilpropoxi y OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)pirazolilo, en el que el pirazolilo está sustituido con 1 o 2 grupos metilo.

**[0158]** En algunas formas de realización, R<sup>5</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente.

**[0159]** En algunas formas de realización, R<sup>5</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente.

**[0160]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>a5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroariloalquilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente; y

cada R<sup>b5</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente.

**[0161]** En algunas formas de realización:

cada  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  y  $R^{d5}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{5a}$  seleccionados independientemente; y cada  $R^{b5}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{5a}$  seleccionados independientemente.

5

**[0162]** En algunas formas de realización,  $R^5$  se selecciona de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$  o haloalquilo  $C_{1-4}$ .

**[0163]** En algunas formas de realización,  $R^5$  es H.

10

**[0164]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(=O)R^{b6}$ ,  $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(=O)OR^{a6}$ ,  $OC(=O)R^{b6}$ ,  $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)OR^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(=O)_2R^{b6}$ , o  $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  de miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente.

15

20

**[0165]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(=O)R^{b6}$ ,  $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(=O)OR^{a6}$ ,  $OC(=O)R^{b6}$ ,  $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)OR^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(=O)_2R^{b6}$ , o  $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente.

25

**[0166]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , carbamilo y alquilcarbamilo  $C_{1-4}$ .

30

**[0167]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es H o  $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$

**[0168]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es  $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$

**[0169]** En algunas formas de realización,  $R^6$  es  $C(=O)NH_2$ .

35

**[0170]** En algunas formas de realización:

cada  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo-alquilo  $C_{1-4}$  de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente; y

40

45

y cada  $R^{b6}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente.

50

**[0171]** En algunas formas de realización:

cada  $R^{a6}$ ,  $R^{c6}$  y  $R^{d6}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente; y cada  $R^{b6}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{6a}$  seleccionados independientemente.

55

60

**[0172]** En algunas formas de realización,  $R^7$  es H, D, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a7}$ ,  $SR^{a7}$ ,  $C(=O)R^{b7}$ ,  $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $C(=O)OR^{a7}$ ,  $OC(=O)R^{b7}$ ,  $OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}C(=O)R^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(=O)OR^{b7}$ ,  $NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ ,  $NR^{c7}S(=O)_2R^{b7}$ ,  $NR^{c7}S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ ,  $S(=O)_2R^{b7}$ , o  $S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{7a}$  seleccionados independientemente.

65



- C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente.
- 5
- 10 **[0182]** En algunas formas de realización, cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente.
- 15 **[0183]** En algunas formas de realización, cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(C<sub>1-6</sub> alquil)amino, tio, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino.
- 20
- 25 **[0184]** En algunas formas de realización, cada grupo R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-3</sub>, carboxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi, amino y haloalquilo C<sub>1-3</sub>.
- 30 **[0185]** En algunas formas de realización, cada R<sup>2a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-6</sub> 6 alcoxi, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>) amino.
- 35 **[0186]** En algunas formas de realización, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, OH, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub> carbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, alquilo C<sub>1-6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilo C<sub>1-6</sub> aminosulfonilo, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino.
- 40 **[0187]** En algunas formas de realización, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo.
- 45 **[0188]** En algunas formas de realización, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilo C<sub>1-6</sub> carbamilo y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo.
- 50 **[0189]** En algunas formas de realización, el resto de anillo A es heteroarilo de 5 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente.
- 55 **[0190]** En algunas formas de realización, el resto de anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente.
- 60 **[0191]** En algunas formas de realización, el resto de anillo A es heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente.
- 65 **[0192]** En algunas formas de realización, el resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente.
- [0193]** En algunas formas de realización, el resto de anillo A se selecciona de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo y 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo.
- [0194]** En algunas formas de realización, cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup> C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>A1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, C alquino 2-6, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo

C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente.

**[0195]** En algunas formas de realización, cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>a1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B1</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 independientemente grupos R<sup>A1</sup> seleccionados.

**[0196]** En algunas formas de realización, cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0197]** En algunas formas de realización, cada R<sup>A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0198]** En algunas formas de realización, cada R<sup>A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0199]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B se selecciona de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-ilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo y 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo.

**[0200]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B es 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo.

**[0201]** En algunas formas de realización:

cada R<sup>A1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente; y

cada R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente.

**[0202]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B es heteroarilo de 5 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente.

**[0203]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B es heteroarilo de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente.

**[0204]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B es heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente.

**[0205]** En algunas formas de realización, el resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente.

**[0206]** En algunas formas de realización, cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1,4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y el heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente.

**[0207]** En algunas formas de realización, cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente.

**[0208]** En algunas formas de realización, cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0209]** En algunas formas de realización, cada R<sup>B</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0210]** En algunas formas de realización, cada R<sup>B</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0211]** En algunas formas de realización:

5 cada  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  y  $R^{d2}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{B1}$  seleccionados independientemente; y  
 cada  $R^{b2}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{B1}$  seleccionados independientemente.

10 **[0212]** En algunas formas de realización, cada  $R^{A1}$  y  $R^{B1}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a12}$ ,  $SR^{a12}$ ,  $C(=O)R^{b12}$ ,  $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $C(=O)OR^{a12}$ ,  $OC(=O)R^{b12}$ ,  $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ ,  $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ ,  $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ ,  $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ ,  $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ ,  $S(=O)_2R^{b12}$ , y  $S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.

**[0213]** En algunas formas de realización:

20 cada  $R^{a12}$ ,  $R^{c12}$  y  $R^{d12}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente; y  
 cada  $R^{b12}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente.

25 **[0214]** En algunas formas de realización, cada  $R^{A1}$  y  $R^{B1}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .

**[0215]** En algunas formas de realización,  $L^1$ ,  $L^2$  y  $L^3$  se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -CyR- y -R-CyR-.

30 **[0216]** En algunas formas de realización,  $L^1$ ,  $L^2$  y  $L^3$  se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy- y -CyR-.

**[0217]** En algunas formas de realización,  $L^1$ ,  $L^2$  y  $L^3$  se seleccionan cada uno independientemente de -R-R- y -R-R-R-.

35 **[0218]** En algunas formas de realización,  $L^1$  es -R-R-R-.

**[0219]** En algunas formas de realización,  $L^1$  es -R-R-.

**[0220]** En algunas formas de realización,  $L^2$  es -R-R-R-.

40 **[0221]** En algunas formas de realización,  $L^2$  es -R-R-.

**[0222]** En algunas formas de realización,  $L^3$  es -R-R-R-.

45 **[0223]** En algunas formas de realización,  $L^3$  es -R-R-.

**[0224]** En algunas formas de realización, R es M, alqueno  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{1-6}$ -M o M-alqueno  $C_{1-6}$ .

50 **[0225]** En algunas formas de realización, cada R es independientemente M, alqueno  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$ .

**[0226]** En algunas formas de realización, cada R es independientemente M, alqueno  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$  o alqueno  $C_{2-3}$ .

55 **[0227]** En algunas formas de realización, cada R es independientemente alqueno  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$ .

**[0228]** En algunas formas de realización, cada R es independientemente alqueno  $C_{1-3}$  o alqueno  $C_{2-3}$ .

60 **[0229]** En algunas formas de realización, cada M es independientemente -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se selecciona de -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-; y cada R<sup>L</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-3}$ .

65 **[0230]** En algunas formas de realización,  $L^1$  es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

[0231] En algunas formas de realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

[0232] En algunas formas de realización, L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

5 [0233] En algunas formas de realización:

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es N o CR<sup>W</sup>;

10 Q es N o CR<sup>Q</sup>;

donde U=V=W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

15 R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> cada uno están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

20 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinito C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)alquilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

25 cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>10</sup> independientemente seleccionados;

30 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

35 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinito C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)alquilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

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

Y es N o CR<sup>Y</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

40 donde i) X, Y y Z son CR<sup>X</sup>, CR<sup>Y</sup> y CR<sup>Z</sup> respectivamente, o ii) solo uno de X, Y y Z es N, o iii) solo dos de X, Y y Z son N;

45 R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a0</sup>, SR<sup>a0</sup>, C(=O)R<sup>b0</sup>, C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=O)OR<sup>a0</sup>, OC(=O)R<sup>b0</sup>, OC(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)OR<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>6</sup> seleccionados independientemente;





alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

El resto del anillo A se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

El resto del anillo B se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros--alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente.

Cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros--alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a1</sup> y R<sup>b1</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(=O)R<sup>b12</sup>, C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=O)OR<sup>a12</sup>, OC(=O)R<sup>b12</sup>, OC(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)OR<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

s es 0 o 1;

donde n + m + s = 1 o 2;

cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;

cuando m es 1, uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>B</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;

cuando s es 1, R<sup>Q</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R- y -R-Cy-R-;

cada R es independientemente M, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, alquileno C<sub>1-6</sub>-M o M-alquileno C<sub>1-6</sub>, en el que cada uno de dichos alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> y alquinileno C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L-</sup>, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L-</sup>C(O)-, -NR<sup>L-</sup>C(O)O-, -NR<sup>L-</sup>C(O)NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L-</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>, o -NR<sup>L-</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L-</sup>, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>;

cada R<sup>L</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>) aminocarbonilamino.

**[0234]** En algunas formas de realización:

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es N o CR<sup>W</sup>;

Q es N o CR<sup>Q</sup>;

5 donde U=V=W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

10 R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros alquilo C<sub>1-4</sub> y cada heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquilitio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinito C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

20 cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> independientemente seleccionados;

25 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

30 cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

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

40 Y es N o CR<sup>Y</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

donde i) X, Y y Z son CR<sup>X</sup>, CR<sup>Y</sup> y CR<sup>Z</sup> respectivamente, o ii) solo uno de X, Y y Z es N, o iii) solo dos de X, Y y Z son N;

45 R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a0</sup>, C(=O)R<sup>b0</sup>, C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=O)OR<sup>a0</sup>, OC(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

50 cada R<sup>a0</sup>, R<sup>c0</sup> y R<sup>d0</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> independientemente seleccionados;

55 cada R<sup>b0</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente. R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

60 R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>4a</sup>;

65 cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-



seleccionados independientemente;

cada  $R^{a7}$ ,  $R^{c7}$  y  $R^{d7}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilalquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{7a}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{b7}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{7a}$  seleccionados independientemente;

$R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  se seleccionan independientemente de H, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a9}$ ,  $SR^{a9}$ ,  $C(=O)R^{b9}$ ,  $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(=O)OR^{a9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $C(=NR^e)R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ,  $S(=O)_2R^{b9}$ , y  $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ , donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilalquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de OH,  $NO_2$ , CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , ciano-alquilo  $C_{1-6}$ , HO-alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, tio, alquilitio  $C_{1-6}$ , alquilsulfinito  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , carbamilo, alquilcarbamilo  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ , alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino  $C_{1-6}$  y di(alquilo  $C_{1-6}$ )aminocarbonilamino;

El resto de anillo A se selecciona de cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^a$  seleccionados independientemente;

El resto de anillo B se selecciona de cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^b$  seleccionados independientemente;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilalquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $OC(=O)R^{b1}$ ,  $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)_2R^{b1}$ , y  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ , en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros--alquilo  $C_{1-4}$  y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{a1}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilalquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(=O)R^{b2}$ ,  $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=O)OR^{a2}$ ,  $OC(=O)R^{b2}$ ,  $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(=O)_2R^{b2}$ , y  $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo-alquilo  $C_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , y alquilo  $C_{1-4}$  de 5-6 cada uno de los heteroarilalquilo  $C_{1-4}$  de miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos  $R^{b1}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{a1}$  y  $R^{b1}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenido  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,

haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(=O)R<sup>b12</sup>, C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=O)OR<sup>a12</sup>, OC(=O)R<sup>b12</sup>, OC(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)OR<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b12</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están opcionalmente

sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

s es 0 o 1;

donde n + m + s = 1 o 2;

cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;

cuando m es 1, uno de R<sup>a</sup> y uno de R<sup>b</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;

cuando s es 1, R<sup>Q</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R- y -R-Cy-R-;

cada R es independientemente M, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M o M-alqueno C<sub>1-6</sub>, en el que cada uno de dichos alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, o -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

cada R<sup>L</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

y cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

**[0235]** En algunas formas de realización:

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es ni CR<sup>W</sup>;

Q es N o CR<sup>Q</sup>;

donde U=V=W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, C<sub>1-3</sub> alquilamino, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7

miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 independientemente grupos R<sup>10</sup> seleccionados;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquilitio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)alquilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

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

Y es N o CR<sup>Y</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

donde i) X, Y y Z son CR<sup>X</sup>, CR<sup>Y</sup> y CR<sup>Z</sup> respectivamente, o ii) solo uno de X, Y y Z es N, o iii) solo dos de X, Y y Z son N;

R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>4a</sup>;

cada R<sup>b4</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>5</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>5a</sup>;

cada R<sup>b5</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo



4, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

10 El resto de anillo A se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

15 El resto de anillo B se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

20 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a1</sup> seleccionados independientemente;

25 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b1</sup> seleccionados independientemente;

30 cada R<sup>a1</sup> y R<sup>b1</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(=O)R<sup>b12</sup>, C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=O)OR<sup>a12</sup>, OC(=O)R<sup>b12</sup>, OC(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)OR<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

35 cada a<sup>12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

40 cada R<sup>b12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

45 n es 0 o 1;  
m es 0 o 1;  
s es 0 o 1;  
donde n + m + s = 1 o 2;

50 cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;  
cuando m es 1, uno de R<sup>a</sup> y uno de R<sup>b</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;  
cuando s es 1, R<sup>Q</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;  
L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R- y -R-Cy-R-;

55 cada R es independientemente M, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M, o M-alqueno C<sub>1-6</sub>, en el que cada uno de dichos alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

60 cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

65 cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, o -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

cada R<sup>L</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y

cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>,

carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>) aminocarbonilamino.

5

**[0236]** En algunas formas de realización:

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es N o CR<sup>W</sup>;

Q es N o C<sub>R</sub>Q;

donde U=V-W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

10

15

R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y cada uno de haloalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

20

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>) alquil)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino;

25

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>10</sup>;

30

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

y cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino;

35

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

Y es N o CR<sup>Y</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

donde i) X, Y y Z son CR<sup>X</sup>, CR<sup>Y</sup> y CR<sup>Z</sup> respectivamente, o ii) solo uno de X, Y y Z es N, o iii) solo dos de X, Y y Z son N;

40

R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

45

R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

50

cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b4</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a5</sup>, R<sup>c5</sup> y R<sup>d5</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>5a</sup>;

cada R<sup>b5</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>5a</sup> seleccionados independientemente;

55

R<sup>6</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(=O)R<sup>b6</sup>, C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(=O)OR<sup>a6</sup>, OC(=O)R<sup>b6</sup>, OC(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)OR<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados independientemente;

60

cada R<sup>a6</sup>, R<sup>c6</sup> y R<sup>d6</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>6a</sup>;

cada R<sup>b6</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>6a</sup> seleccionados independientemente;

65

R<sup>7</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a7</sup>, SR<sup>a7</sup>, C(=O)R<sup>b7</sup>, C(=O)NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, C(=O)OR<sup>a7</sup>, OC(=O)R<sup>b7</sup>, OC(=O)NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, NR<sup>c7</sup>C(=O)R<sup>b7</sup>, NR<sup>c7</sup>C(=O)OR<sup>b7</sup>, NR<sup>c7</sup>C(=O)NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, NR<sup>c7</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b7</sup>, NR<sup>c7</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b7</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c7</sup>R<sup>d7</sup>, en el que dichos alquilo

C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>7a</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>a7</sup>, R<sup>c7</sup> y R<sup>d7</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>7a</sup> seleccionados independientemente;  
 5 cada R<sup>b7</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>7a</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 seleccionados independientemente grupos R<sup>11</sup>;  
 15 cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfínico C<sub>1-6</sub>, alquilsulfónico C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfónico, alquilaminosulfónico C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfónico, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;  
 El resto del anillo A se selecciona de fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;  
 25 El resto de anillo B se selecciona de fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;  
 35 cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B1</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, en el que dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;  
 40 cada R<sup>a12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>B12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 45 cada R<sup>A1</sup> y R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 n es 0 o 1;  
 m es 0 o 1;  
 s es 0 o 1;  
 donde n + m + s = 1 o 2;  
 50 cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;  
 cuando m es 1, uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>B</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;  
 cuando s es 1, R<sup>Q</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;  
 L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R- y -R-Cy-R-;  
 cada R es independientemente M, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquileneno C<sub>2-6</sub>, alquileneno C<sub>2-6</sub>, alquileno C<sub>1-6</sub>-M o M-alquileno C<sub>1-6</sub>, en el que cada uno de dichos alquileno C<sub>1-6</sub>, alquileneno C<sub>2-6</sub> y alquileneno C<sub>2-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 60 cada M es independientemente -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M sea seleccionado de -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;  
 cada R<sup>L</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfínico C<sub>1-3</sub>, alquilsulfónico C<sub>1-3</sub>,

carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>) aminocarbonilamino.

5

**[0237]** En algunas formas de realización:

U es CR<sup>U</sup>;

V es CR<sup>V</sup>;

W es CR<sup>W</sup>;

Q es C<sub>R</sub>Q;

R<sup>U</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>V</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>W</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X es CR<sup>X</sup>;

R<sup>X</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

Y es N;

Z es N;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo;

R<sup>3</sup> es H;

El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

s es 0 o 1;

donde n + m + s = 1 o 2;

cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;

cuando m es 1, uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>B</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;

cuando s es 1, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-; y

L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

40

**[0238]** En algunas formas de realización:

U es CR<sup>U</sup>;

V es CR<sup>V</sup>;

W es CR<sup>W</sup>;

Q es C<sub>R</sub>Q;

R<sup>U</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>V</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>W</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ORa, o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>,

heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X es CR<sup>X</sup>;

Y es CR<sup>Y</sup> o N;

Z es CR<sup>Z</sup> o N;

R<sup>X</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

65

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilo C<sub>1-6</sub> carbamilo y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o OR<sup>a4</sup>;

R<sup>a4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo-C 1 de 4-7 miembros -4 alquilo y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>;

cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> seleccionados independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>B</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

n es 1;

m es 0;

s es 0;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>; y

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

**[0239]** En algunas formas de realización:

U es CR<sup>U</sup>;

V es CR<sup>V</sup>;

W es CR<sup>W</sup>;

Q es C<sub>RQ</sub>;

R<sup>U</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, o C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>V</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>W</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>Q</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup>, o C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X es CR<sup>X</sup>;

Y es CR<sup>Y</sup> o N;

Z es CR<sup>Z</sup> o N;

R<sup>X</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o OR<sup>a4</sup>;

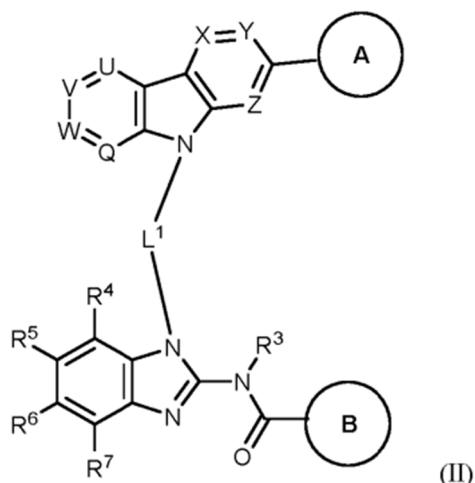
R<sup>a4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de CN, OR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>,

$OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ , y  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ ;  
 cada  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  seleccionado independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo,  
 heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno  
 opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;  
 cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo,  
 heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente  
 sustituido con 1, 2, o 3 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;  
 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ ;  
 El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^a$  seleccionados  
 independientemente;  
 El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^b$  seleccionados  
 independientemente;  
 cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 n es 1;  
 m es 0;  
 s es 0;  
 $R^1$  y  $R^2$  tomados juntos forman un grupo de enlace  $L^1$ ; y  
 $L^1$  es  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ .

**[0240]** Las siguientes fórmulas se pueden combinar con cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente.

**[0241]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



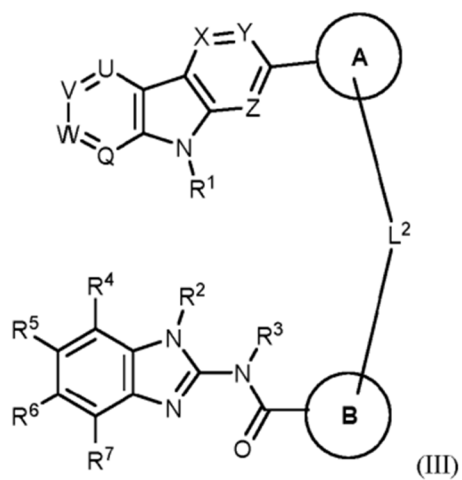
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

**[0242]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III):

5

10

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

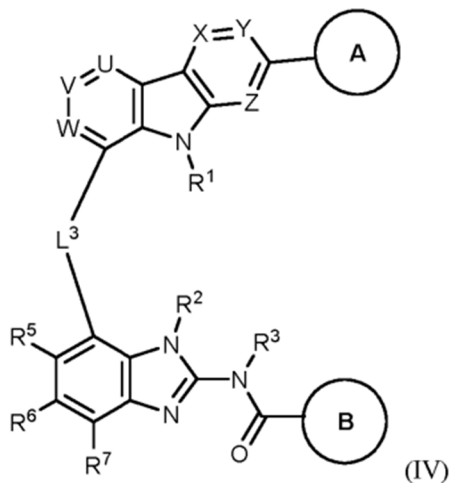
**[0243]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IV):

25

30

35

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

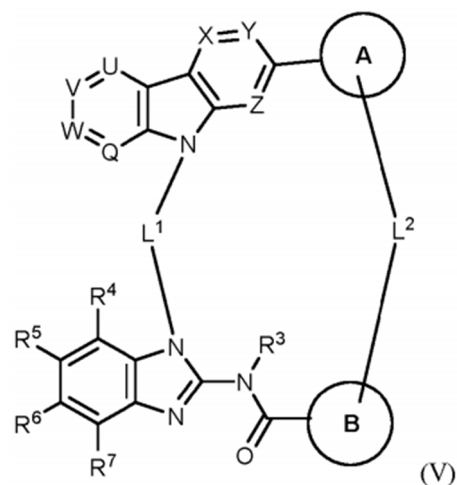
**[0244]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (V):

45

50

55

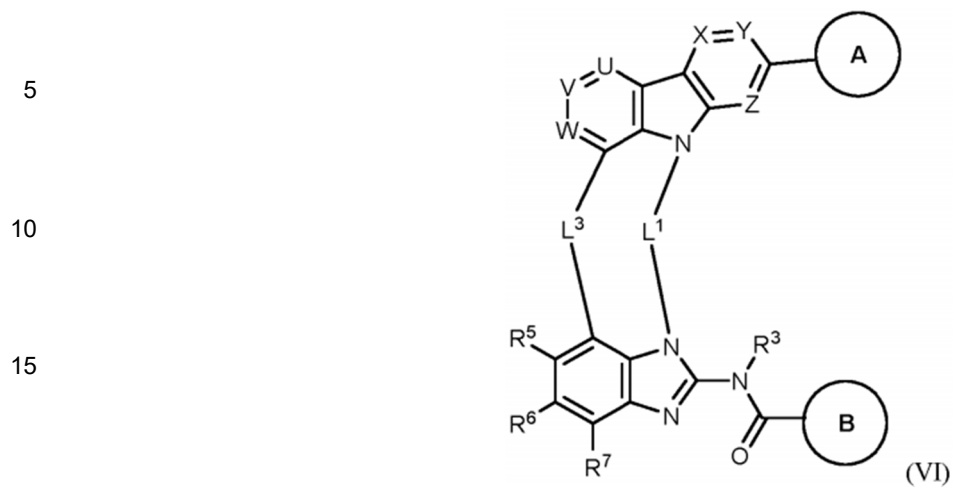
60



65

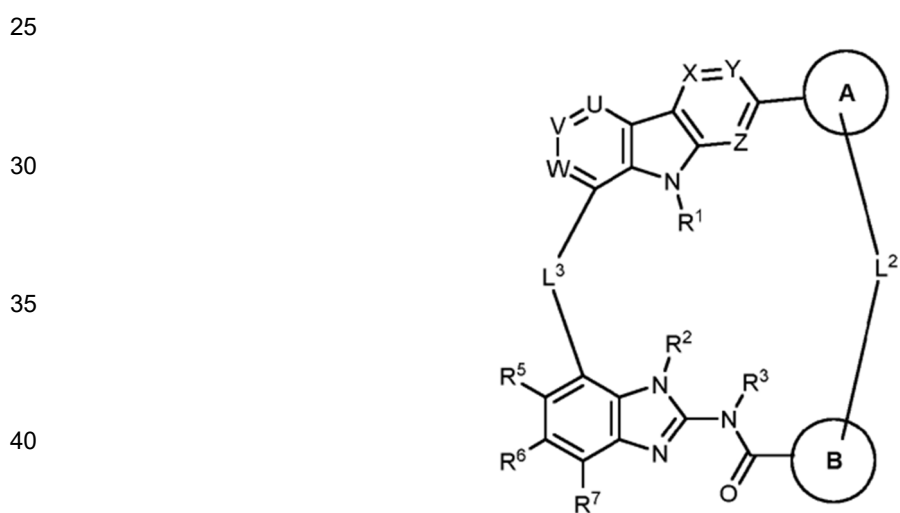
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0245] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0246] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (VII):



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

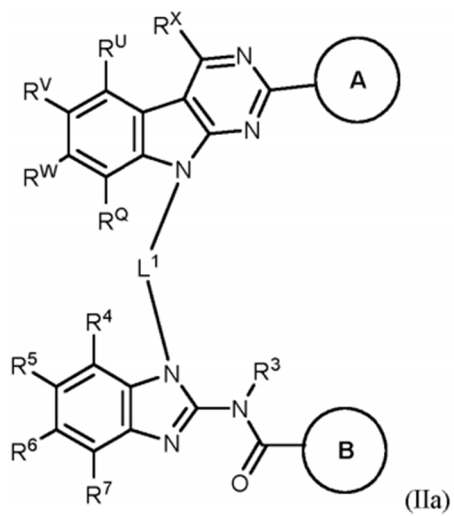
[0247] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa):

5

10

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

[0248] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIIa):

30

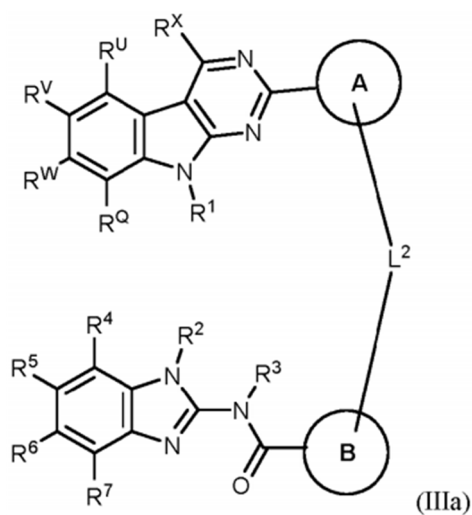
35

40

45

50

55



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

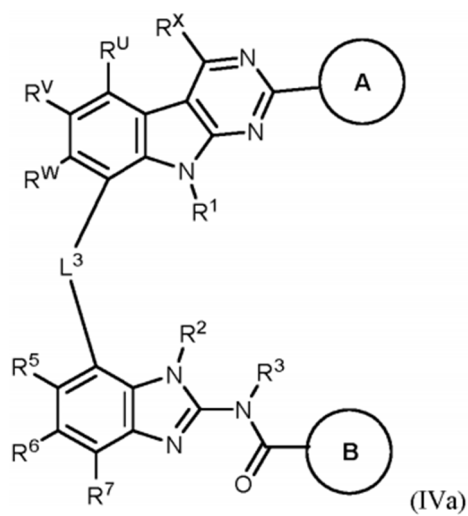
[0249] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IVa):

5

10

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0250]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Va):

25

30

35

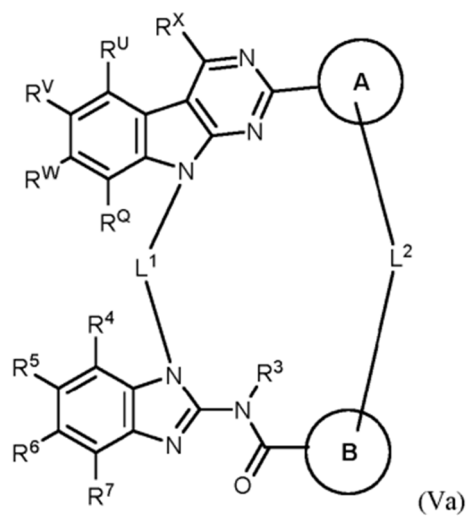
40

45

50

55

60



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0251]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (VIa):

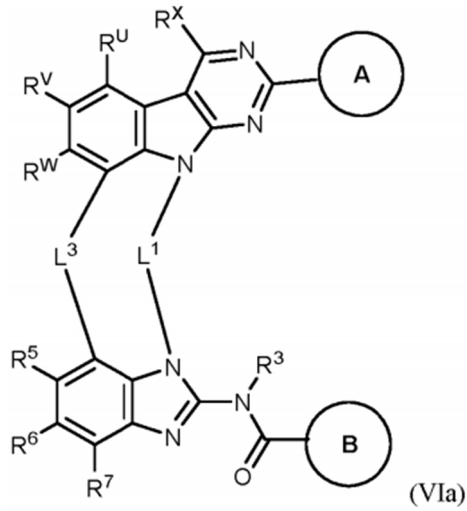
65

5

10

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

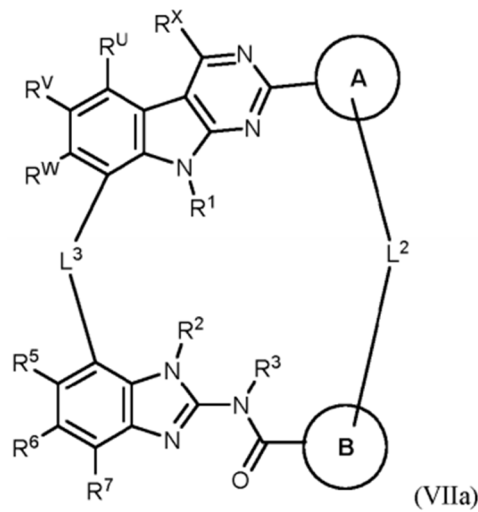
**[0252]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (VIIa):

25

30

35

40



o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

45

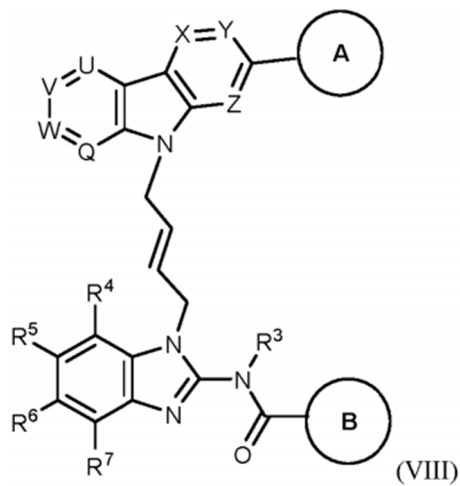
**[0253]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (VIII):

50

55

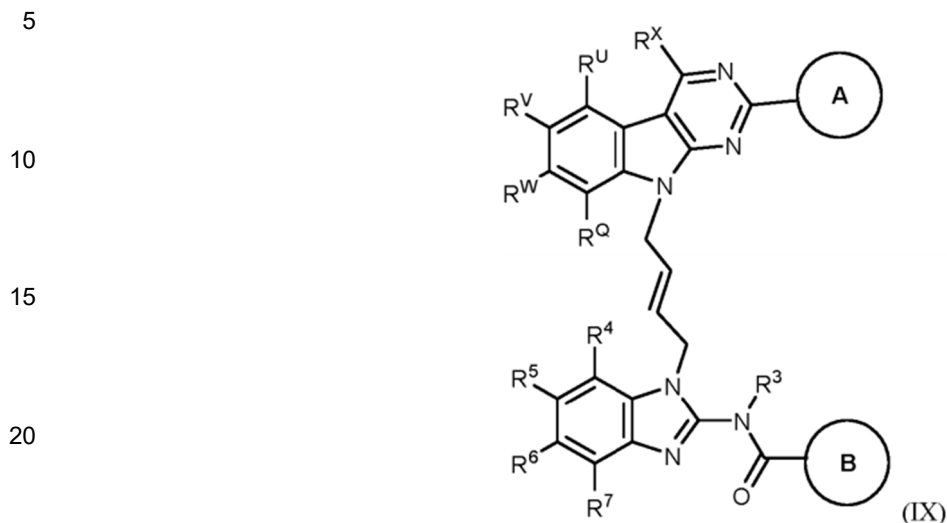
60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0254]** En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IX):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0255]** En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (X):

- 30  $R^V$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , carbamilo o alquilcarbamilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^U$  y  $R^W$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^Q$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^a$  y  $OR^f$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;  
 $R^a$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo- $C_{1-4}$  de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;  
 $R^f$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $R^{90}$  y  $-NHR^{80}$ ;  
 cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a8}$ ,  $C(=O)OR^{a8}$ ,  $OC(=O)R^{b8}$ ,  $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ , y  $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ ;  
 cada  $R^{a8}$ ,  $R^{b8}$  y  $R^{d8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;  
 cada  $R^{b8}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;  
 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$ , y  $C(=O)OR^{a10}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;  
 cada  $R^{a10}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;  
 $R^{80}$  es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;  
 $R^{90}$  es una cadena lineal de fórmula  $-(O\text{-alquilenilo } C_{2-4})_z\text{-}R^G$ , en la que z es 1, 2, 3 o 4;  
 Y es N o  $CR^Y$ ;  
 Z es N o  $CR^Z$ ;  
 donde al menos uno de Y o Z es N;  
 $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ ;  
 El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^a$  seleccionados independientemente;  
 El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^b$  seleccionados independientemente;  
 $L^1$  se selecciona de  $-R-R-$  y  $-R-R-R-$ ;  
 cada R es independientemente alquilenilo  $C_{1-3}$  o alquenileno  $C_{2-3}$ ;  
 cada  $R^a$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 cada  $R^b$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^4$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a4}$  y  $OR^{f4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>6</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, carbamilo o alquilcarbamilo C<sub>1-4</sub>;  
 cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que  
 dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido  
 con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R<sup>90</sup> y -NHR<sup>80</sup>;  
 cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>,  
 OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>;  
 cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo,  
 heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1  
 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo,  
 heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1  
 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> y  
 C(=O)OR<sup>a11</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados  
 independientemente;  
 cada R<sup>a11</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente  
 sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>c11</sup> y R<sup>d11</sup> seleccionado independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está  
 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>,  
 haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
 haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo  
 C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcocixarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfinilo, alquilaminosulfinilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)  
 aminosulfinilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino,  
 aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

**[0256]** En algunas formas de realización de los compuestos de Fórmula (X):

R<sup>V</sup> es H o carbamilo;  
 R<sup>U</sup> y R<sup>W</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>Q</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup> y OR<sup>f</sup>;  
 R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que  
 dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido  
 con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>,  
 OC(=O)R<sup>b8</sup>, OC(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)R<sup>b8</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, y NR<sup>c8</sup>C(=O)OR<sup>b8</sup>;  
 cada R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> y R<sup>d8</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho C<sub>1-6</sub>  
 alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>b8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heteroarilo de 5 miembros, en el  
 que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>10</sup>  
 seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup> y  
 C(=O)OR<sup>a10</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados  
 independientemente;  
 cada R<sup>a10</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente  
 sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;  
 Y es N o CR<sup>Y</sup>;  
 Z es N o CR<sup>Z</sup>;  
 donde al menos uno de Y o Z es N;  
 R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;  
 El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>a</sup> seleccionados  
 independientemente;  
 El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>b</sup> seleccionados  
 independientemente;  
 L<sup>1</sup> es alquilenilo C<sub>3-6</sub>;  
 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a4</sup> y OR<sup>f4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1  
 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;  
 R<sup>6</sup> es H o carbamilo;

cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>4a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R<sup>90</sup> y -NHR<sup>80</sup>;  
 cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>a9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O) 2R<sup>b9</sup>, y NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>;

R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;

R<sup>90</sup> es una cadena lineal de fórmula-(O-alquilenos)<sub>z</sub>-R<sup>G</sup>, en la que z es 1, 2, 3 o 4;

cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b9</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> y C(=O)OR<sup>a11</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a11</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>c11</sup> y R<sup>d11</sup> seleccionado independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

y cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de H, OH, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, y carboxi.

**[0257]** En formas de realización adicionales de los compuestos de fórmula (X), el resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente; El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>; y L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

**[0258]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

**[0259]** El término "n-miembro" donde n es un número entero describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

**[0260]** Como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Como se usa en este documento, el término "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y se reemplaza por un sustituyente. Un solo sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia, que no se excede la valencia normal del átomo designado y que la sustitución da como resultado un compuesto estable.

**[0261]** Como se usa en el presente documento, la frase "cada 'variable' se selecciona independientemente de" significa sustancialmente lo mismo que en donde "en cada aparición 'variable' es seleccionado de".

**[0262]** Cuando cualquier variable (p. ej., R<sup>8</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 R<sup>8</sup>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos R<sup>8</sup> y R<sup>8</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de los definición de R<sup>8</sup>. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por ejemplo, la combinación de un primer grupo M y un segundo grupo M en la combinación de dos grupos R solo se permite si tales combinaciones de M-M dan como resultado compuestos estables.

**[0263]** A lo largo de las definiciones, el término "C<sub>n-m</sub>" indica un rango que incluye los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> y similares.

**[0264]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C<sub>n-m</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene de n a m de carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, entre otros, grupos químicos como metilo (Me), etilo (TE), N-propilo (*n*-Pr), isopropilo (iPr), *n*-butilo, *tert*-butilo, *isobut*ilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, N-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

- 5 **[0265]** Como se usa en el presente documento, "alquenilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a etenilo, N-propenilo, isopropenilo, N-butenilo, *sec*-butenilo y similares. En algunas formas de realización, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.
- 10 **[0266]** Como se usa en el presente documento, "alquinilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples y que tiene  $n$  a  $m$  carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas formas de realización, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi  $C_{n-m}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  de carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (p. ej., *n*-butoxi y *terc*-butoxi) y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- 15 **[0267]** Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula  $-NH_2$ .
- 20 **[0268]** Como se usa aquí, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados). El término "arilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo arilo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas formas de realización, el grupo arilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo arilo es fenilo o naftilo. En algunas formas de realización, el arilo es fenilo.
- 25 **[0269]** Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. En algunas formas de realización, halo es F, Cl o Br. En algunas formas de realización, halo es F o Cl. En algunas formas de realización, halo es F. En algunas formas de realización, halo es Cl.
- 30 **[0270]** Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen  $OCF_3$  y  $OCHF_2$ . En algunas formas de realización, el grupo haloalcoxi solo está fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- 35 **[0271]** Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo  $C_{n-m}$ ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene desde un átomo de halógeno hasta  $2s+1$  átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo solo está fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  y similares.
- 40 **[0272]** Como se usa en el presente documento, el término "tio" se refiere a un grupo de fórmula -SH.
- [0273]** Como se usa en el presente documento, el término "carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)NH_2$ .
- 45 **[0274]** Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo  $-C(O)-$ .
- 50 **[0275]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilamino  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0276]** Como se usa en el presente documento, el término "alcoxicarbonilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)O-$ alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- 55 **[0277]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)-$ alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- 60 **[0278]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilamino  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- 65 **[0279]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilamino  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

- [0280]** Como se usa en el presente documento, el término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula  $-S(O)_2NH_2$ .
- [0281]** Como se usa en este documento, el término "alquilaminosulfonilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-S(O)_2NH(\text{alquilo})$ , en donde el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0282]** Como se usa en el presente documento, el término "di(alquilo  $C_{n-m}$ )aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula  $-S(O)_2N(\text{alquil})_2$ , en la que cada grupo alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0283]** Como se usa en el presente documento, el término "aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula  $-NHS(O)_2NH_2$ .
- [0284]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilaminosulfonilamino  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$ , en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0285]** Como se usa en el presente documento, el término "di(alquilo  $C_{n-m}$ )aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula  $-NHS(O)_2N(\text{alquil})_2$ , en el que cada grupo alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0286]** Como se usa en el presente documento, el término "aminocarbonilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NHC(O)NH_2$ .
- [0287]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilaminocarbonilamino  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$ , en la que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0288]** Como se usa en el presente documento, el término "di(alquilo  $C_{n-m}$ )aminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula  $-NHC(O)N(\text{alquil})_2$ , en la que cada grupo alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0289]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbamilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)NH(\text{alquilo})$ , en la que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0290]** Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-S$ -alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0291]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfinito  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-S(O)$ -alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0292]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilo  $C_{n-m}$ " se refiere a un grupo de fórmula  $-S(O)_2$ -alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0293]** Como se usa en el presente documento, el término "ciano-alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo de fórmula-(alquilenos  $C_{1-6}$ )-CN.
- [0294]** Como se usa en el presente documento, el término "HO-alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo de fórmula-(alquilenos  $C_{1-6}$ )-OH.
- [0295]** Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo de fórmula-(alquilenos  $C_{1-6}$ )-O(alquilo  $C_{1-6}$ ).
- [0296]** Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)OH$ .
- [0297]** Como se usa en el presente documento, el término "di( $C_{n-m}$ -alquil)amino" se refiere a un grupo de fórmula  $-N(\text{alquilo})_2$ , en la que los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, de  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.
- [0298]** Como se usa en el presente documento, el término "di( $C_{n-m}$ -alquil)carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula-

C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, en el que los dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, de n a m de carbonos átomos. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

5 **[0299]** Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarboniloxi C<sub>n-m</sub>" es un grupo de fórmula -OC(O)-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

**[0300]** Como se usa en el presente documento, "aminocarboniloxi" es un grupo de fórmula -OC(O)-NH<sub>2</sub>.

10 **[0301]** Como se usa en el presente documento, "alquilaminocarboniloxi C<sub>n-m</sub>" es un grupo de fórmula -OC(O)-NH-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

**[0302]** Como se usa en el presente documento, "di(alquilo C<sub>n-m</sub>)aminocarboniloxi" es un grupo de fórmula -OC(O)-N(alquilo)<sub>2</sub>, en la que cada grupo alquilo tiene, independientemente, de n a m átomos de carbono.

15 **[0303]** Como se usa en el presente documento, alcoxycarbonilamino C<sub>n-m</sub> se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)-O-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

20 **[0304]** Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo y alqueno ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), espirociclos y anillos con puente (p. ej., un grupo bicicloalquilo con puente). Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido (p. ej., C(O) o C(S)). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 carbonos formadores de anillos (es decir, C<sub>3-14</sub>). En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico o bicíclico C<sub>3-14</sub>. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub>. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico C<sub>4-7</sub>. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un espirociclo C<sub>4-10</sub> o un cicloalquilo con puente (p. ej., un grupo bicicloalquilo con puente). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctano, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, cubano, adamantano, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[3.3]heptano y similares. En algunas formas de realización, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctano o ciclohexilo.

35 **[0305]** Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados) que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo seleccionado entre N, O, S y B. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas formas de realización, cualquier N formador de anillo en un resto de heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene, o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico 5-6 que tiene 1 o 2 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de N, O, S y B. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico 5-6 que tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroátomo seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene 5-10 o 5-6 átomos formadores de anillo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos formadores de anillos, de 1 a 3 heteroátomos formadores de anillos, de 1 a 2 heteroátomos formadores de anillos o 1 heteroátomo formador de anillos. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, azolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, furano, tiofeno, triazol, tetrazol, tiadiazol, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1, 2-b]tiazol, purina, triazina, tieno[3,2-b]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, 1,5-naftiridina, 1H-pirazolo [4,3-b]piridina, y similares.

60 **[0306]** Un heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos formadores de anillo en el que uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) de los átomos formadores de anillo se seleccionan independientemente de N, O, S o B. Ejemplos de heteroarilo de anillo de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2-dihidro-1,2-azaborina.

65 **[0307]** Un anillo de heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente de N, O, S y B. los

heteroarilos del anillo con miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

**[0308]** Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un anillo no aromático (anillo saturado o parcialmente insaturado), en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del heterocicloalquilo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B, donde los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más oxo o sulfido (p. ej., C(O), S(O), C(S), o S(O)<sub>2</sub>, etc.). Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados). Incluidos en el heterocicloalquilo están los grupos heterocicloalquilo monocíclicos y policíclicos de 3-14 o 4-14 miembros. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos y anillos con puente (p. ej., un anillo biheterocicloalquilo con puente de 5-14 miembros que tiene uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre N, O, S y B). El grupo heterocicloalquilo se puede unir a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles enlaces. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, derivados de benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 14 átomos formadores de anillos, de 4 a 14 átomos formadores de anillos, de 3 a 7 átomos formadores de anillos o de 5 a 6 átomos formadores de anillos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B y que tiene uno o más miembros del anillo oxidados.

**[0309]** En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y B y que tiene uno o más miembros del anillo oxidados. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que tiene uno o más miembros del anillo oxidados. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que tiene uno o más miembros del anillo oxidados. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzazapeno, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, diazabicyclo[3.1.0]hexanilo, oxabicyclo[2.1.1]heptanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[3.1.1]heptanilo, diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, azabicyclo[3.2.1]octanilo, diazabicyclo[3.2.1]octanilo, oxabicyclo[2.2.2]octanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, azaadamantanilo, diazaadamantanilo, oxa-adamantanilo, azaspiro[3.3]heptanilo, diazaspiro[3.3]heptanilo, oxa-azaspiro[3.3]heptanilo, azaspiro[3.4]octanilo, diazaspiro[3.4]octanilo, oxa-azaspiro[3.4]octanilo, azaspiro[2.5]octanilo, diazaspiro[2.5]octanilo, azaspiro[4.4]nonanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxa-azaspiro[4.4]nonanilo, azaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.5]decanilo, diazaspiro[4.4]nonanilo, oxa-diazaspiro[4.4]nonanilo y similares. En algunas formas de realización, los grupos heterocicloalquilo de ejemplo son pirrolidinilo, pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropirano, oxetanilo, azetidino, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

**[0310]** Como se usa en el presente documento, "C<sub>o</sub> op cicloalquil-C<sub>n-m</sub>alquil-" se refiere a un grupo de fórmula cicloalquilalquilen-, en el que el cicloalquilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo de enlace alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

**[0311]** Como se usa en el presente documento, "C<sub>o-p</sub>aril-C<sub>n-m</sub>alquil-" se refiere a un grupo de fórmula arilalquilen-, en el que el arilo tiene de o a p átomos de carbono y el grupo de enlace alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

**[0312]** Como se usa en el presente documento, "heteroaril-alquilo C<sub>n-m</sub>-" se refiere a un grupo de fórmula heteroarilalquilen-, en el que el grupo de enlace alquilen tiene n a m átomos de carbono.

**[0313]** Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquil-alquilo C<sub>n-m</sub>-" se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquilalquilen-, en el que el grupo de enlace alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

**[0314]** Como se usa en el presente documento, un "grupo de enlace alquilo" es un grupo de enlace alquilo bivalente de cadena lineal o ramificada ("grupo alquilen"). Por ejemplo, "C<sub>o-p</sub>cicloalquil-C<sub>n-m</sub>alquil-", "C<sub>o-p</sub>aril-C<sub>n-m</sub>alquil-", "fenil-C<sub>n-m</sub>alquil-", "heteroaril-C<sub>n-m</sub>alquil-" y "heterocicloalquil-C<sub>n-m</sub>alquil-" contienen grupos enlazantes de alquilo. Ejemplos de "grupos enlazantes de alquilo" o "grupos alquilen" incluyen metileno, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1, 2-diilo, propan-1,1-diilo y similares

**[0315]** Como se usa en el presente documento, el término "uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>B</sup> tomados juntos forman un grupo de

enlace L<sup>2</sup> "significa i) el resto de anillo A tiene ha sido sustituido con al menos un grupo R<sup>A</sup> en orto con respecto al enlace que conecta el anillo A con el heterociclo tricíclico que contiene X, Y y Z, ii) el resto del anillo B ha sido sustituido con al menos un grupo R<sup>B</sup> en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B a la -NR<sup>3</sup>-C(=O)-amida, y iii) tomados juntos R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> forman el grupo de enlace L<sup>2</sup> cuya definición es independiente de las definiciones de los sustituyentes R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> antes de la combinación.

**[0316]** En ciertos lugares, las definiciones o formas de realización se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de piridin-3-ilo está unido en la posición 3.

**[0317]** Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno (es decir, =O) como un sustituyente divalente, que forma un grupo carbonilo cuando se une a un carbono (por ejemplo, C=O o C(O)), o unido a un heteroátomo de nitrógeno o azufre formando un grupo nitroso, sulfinilo o sulfonilo.

**[0318]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (p. ej., tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente descripción que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente descripción se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración (*R*). En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración (*S*).

**[0319]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

**[0320]** La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

**[0321]** Los compuestos proporcionados aquí también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona - enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares de enamina - imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, 2-hidroxipiridina y 2-piridona, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

**[0322]** Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

**[0323]** En algunas formas de realización, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas de sal tales como sales de adición de ácido.

**[0324]** En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en este documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor del 50 %, al menos alrededor del 60 %, al menos alrededor del 70 %, al menos alrededor del 80 %, al menos alrededor del 90 %, al menos alrededor del 95 %, al menos alrededor del 97 %, o al menos al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos proporcionados en el presente documento, o una de sus sales. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

5 [0325] El término "compuesto" Como se usa en el presente documento pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos identificados aquí por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

10 [0326] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 [0327] La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. La presente divulgación también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20 25 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

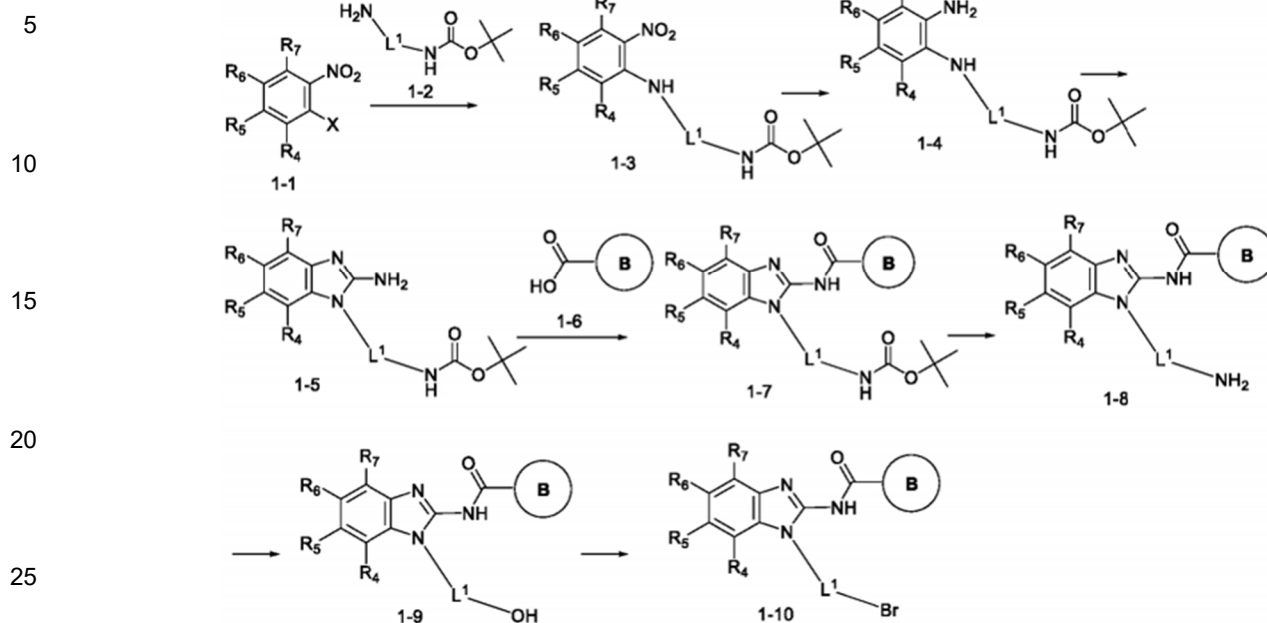
#### Síntesis

30 [0328] Como se apreciará, los compuestos proporcionados en el presente documento, incluidas las sales y los estereoisómeros de los mismos, se pueden preparar utilizando técnicas conocidas de síntesis orgánica y se pueden sintetizar según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

35 [0329] Los compuestos de fórmula **1-10** se pueden sintetizar utilizando un proceso que se muestra en el **Esquema 1**. La sustitución aromática nucleófila de un compuesto nitro-halo-fenílico funcionalizado apropiadamente **1-1** con una amina que contiene un grupo enlazador **L<sup>1</sup> 1-2** puede producir compuesto **1-3**. La reducción del grupo nitro aromático seguida de una reacción de cierre del anillo con bromuro de cianógeno puede proporcionar el aminobencimidazol **1-5**. El acoplamiento de amida del compuesto **1-5** con el ácido carboxílico **1-6** puede generar el aminobencimidazol **1-7**. La eliminación del grupo protector Boc en **1-7** puede proporcionar la amina **1-8** que se puede convertir en el alcohol **1-9** en condiciones de Sandmeyer. El compuesto **1-10** podría lograrse haciendo reaccionar el alcohol **1-9** con bromuro de fósforo (III).

40

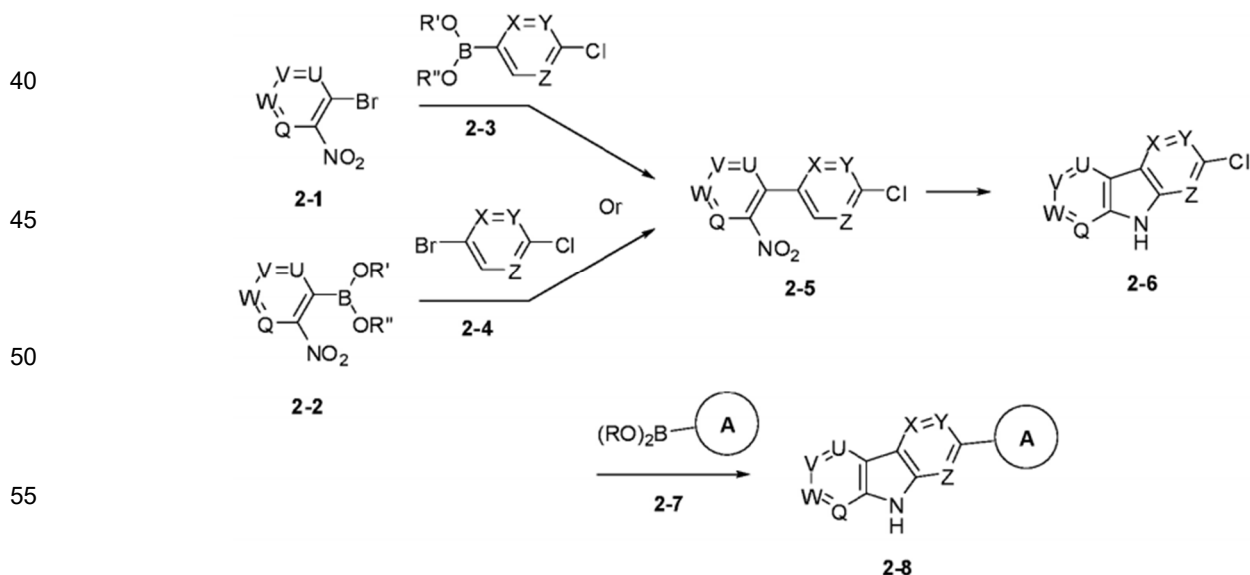
Esquema 1



30  
35

[0330] Los compuestos de fórmula 2-8 se pueden sintetizar usando un proceso que se muestra en el Esquema 2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de los haluros de arilo apropiados y los ácidos/ésteres borónicos pueden producir los compuestos de biarilo de fórmula 2-5. En condiciones de desoxigenación, el nitreno generado in situ a partir del compuesto 2-5 puede insertarse en el enlace CH aromático adyacente y producir el compuesto tricíclico 2-6. El acoplamiento de Suzuki del aril-Cl 2-6 con el éster borónico aromático 2-7 puede proporcionar los compuestos de fórmula 2-8.

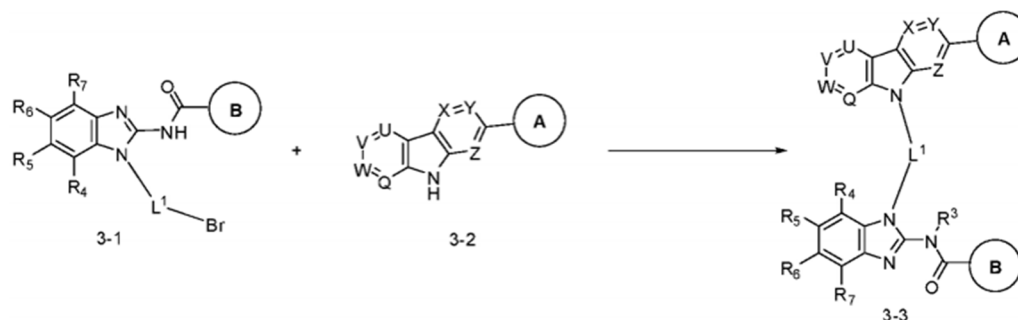
Esquema 2



60

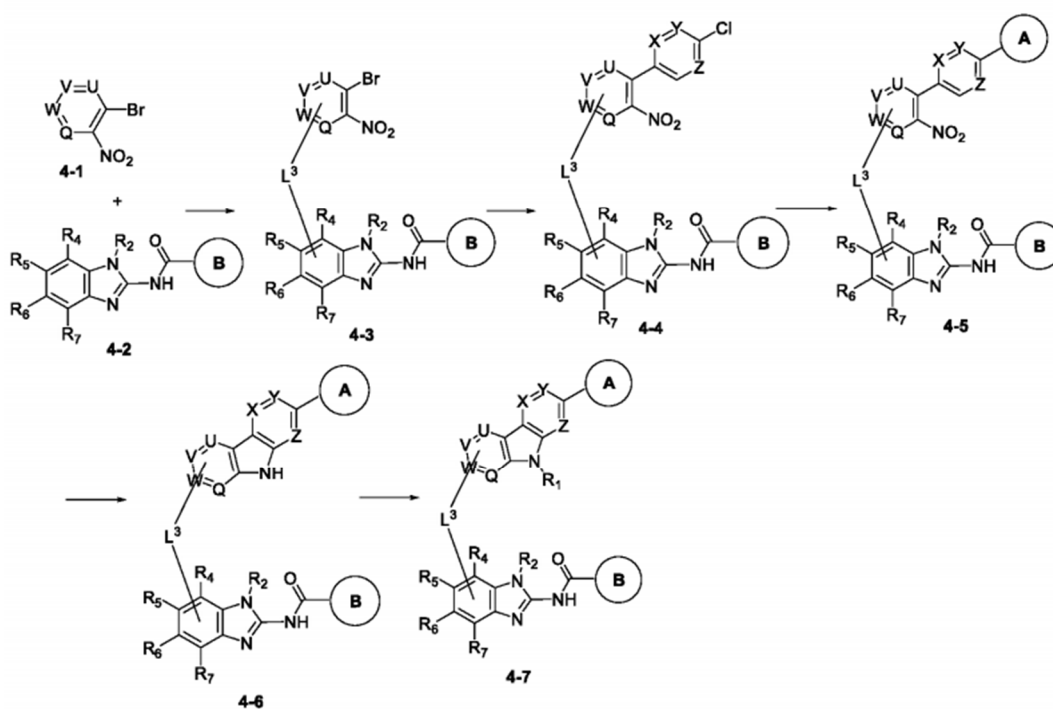
[0331] Como se muestra en el Esquema 3, las reacciones de los compuestos 3-1 y 3-2 en condiciones básicas pueden producir el compuesto de fórmula 3-3.

## Esquema 3



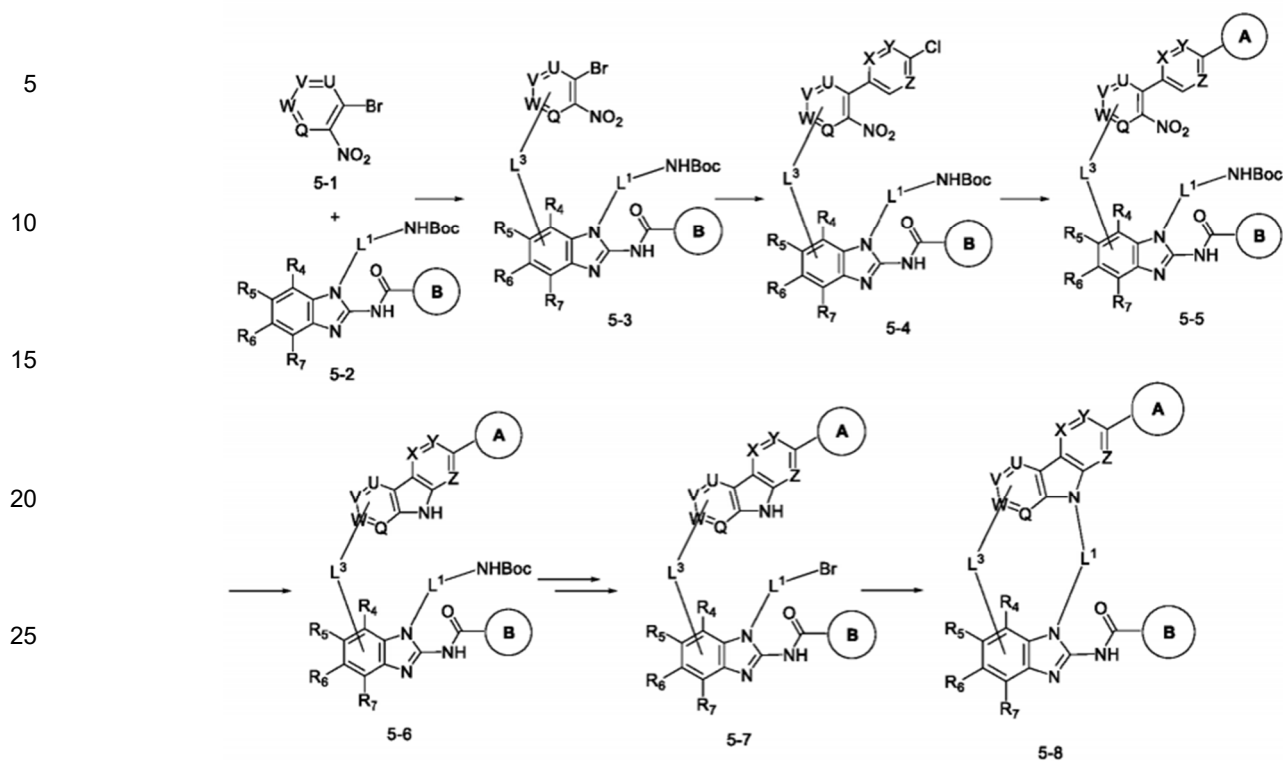
[0332] Los compuestos de fórmula 4-7 pueden sintetizarse utilizando un proceso que se muestra en el Esquema 4. Los reactivos 4-1 y 4-2 pueden acoplarse con el enlazador adecuado para formar el compuesto 4-3. Dos reacciones consecutivas de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de los haluros de arilo y ácidos/ésteres borónicos pueden proporcionar compuestos de fórmula 4-5. En condiciones de desoxigenación, el nitreno generado in situ puede insertarse en el enlace CH aromático adyacente y producir el compuesto tricíclico 4-6. Finalmente, la funcionalización N en el triciclo puede generar la molécula diana 4-7.

## Esquema 4



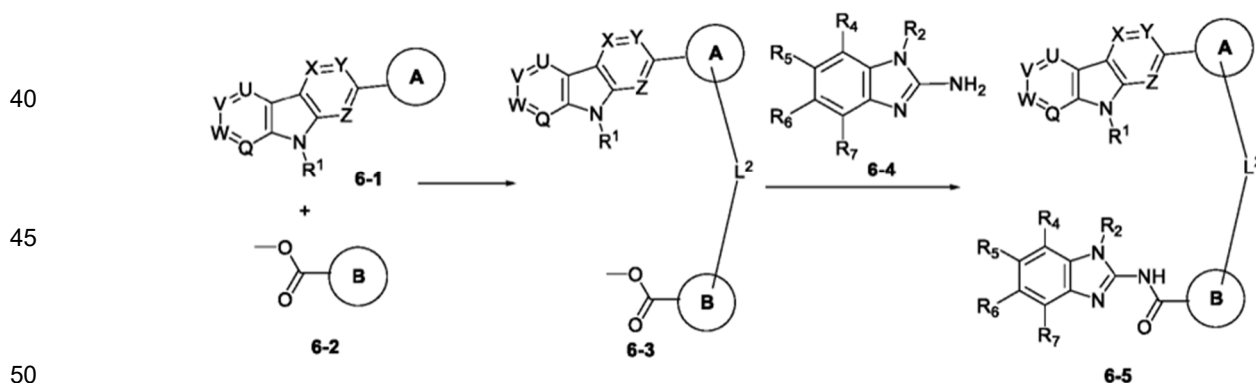
[0333] Los compuestos de fórmula 5-8 pueden sintetizarse utilizando un proceso que se muestra en el Esquema 5. Los reactivos 5-1 y 5-2 pueden acoplarse con el conector adecuado para formar el compuesto 5-3. Dos reacciones consecutivas de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de los haluros de arilo y ácidos/ésteres borónicos pueden proporcionar compuestos de fórmula 5-5. En condiciones de desoxigenación, el nitreno generado in situ puede insertarse en el enlace CH aromático adyacente y producir el compuesto tricíclico 5-6. Usando condiciones similares a las que se muestran en el Esquema 1, el compuesto 5-7 podría obtenerse a partir de la amina 5-6. Finalmente, se puede acceder a la molécula diana 5-8 a través de una reacción de sustitución intramolecular.

## Esquema 5



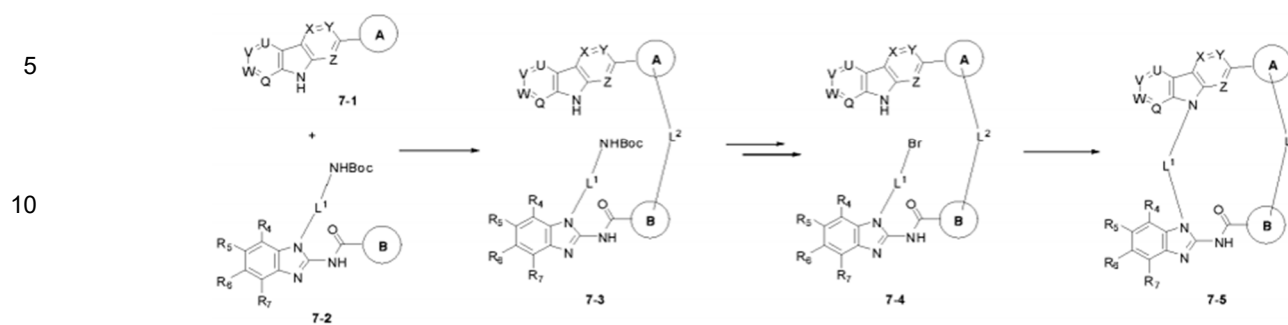
[0334] Los compuestos de fórmula 6-5 pueden sintetizarse utilizando un proceso que se muestra en el **Esquema 6**. Los reactivos 6-1 y 6-2 pueden acoplarse con el enlazador adecuado para formar el compuesto 6-3. El acoplamiento de amida de la molécula 6-3 con 2-amino-benzimidazol 6-4 puede generar la molécula diana 6-5.

## Esquema 6



[0335] Los compuestos de fórmula 7-5 se pueden sintetizar usando un proceso que se muestra en el **Esquema 7**. Los reactivos 7-1 y 7-2 se pueden acoplar con el conector adecuado para formar el compuesto 7-3. Usando condiciones similares a las que se muestran en el **Esquema 1**, el compuesto 7-4 podría obtenerse a partir de la amina 7-3. Finalmente, se puede acceder a los compuestos objetivo 7-5 a través de un paso de sustitución intramolecular en condiciones básicas.

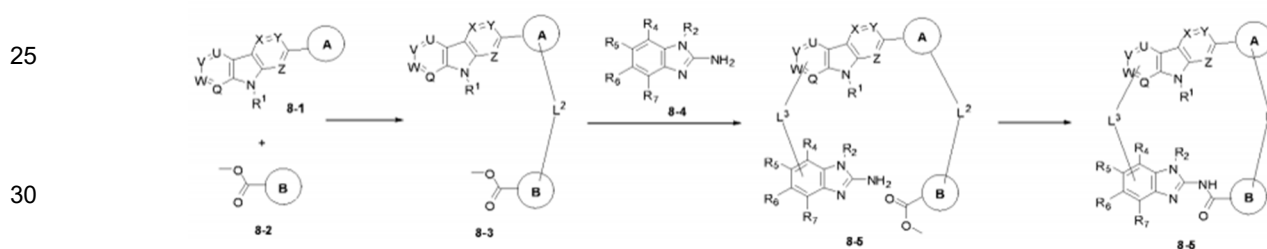
## Esquema 7



20  
25

[0336] Los compuestos de fórmula 8-6 pueden sintetizarse utilizando un proceso que se muestra en el Esquema 8. Los reactivos 8-1 y 8-2 pueden acoplarse con el enlazador adecuado para formar el compuesto 8-3. A continuación, el reactivo 8-3 podría acoplarse adicionalmente con el compuesto 8-4 mediante el enlazador L<sup>3</sup> para acceder al intermedio 8-5. Finalmente, se puede acceder a los compuestos objetivo 8-6 a través de un paso de acoplamiento de amida intramolecular.

## Esquema 8



## Métodos de uso

40  
45

[0337] Los compuestos de la presente divulgación pueden activar vías de señalización de IRF3 y NFκB mediadas por STING para producir interferones de tipo I y quimiocinas y citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación, o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, son útiles para la administración terapéutica para mejorar, estimular y/o aumentar la inmunidad en cáncer, infección crónica o sepsis, incluida la mejora de la respuesta a la vacunación. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden usarse en un método para inducir la activación de la ruta de IRF3 y NFκB mediada por STING. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas que se describen en este documento, o de un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, del mismo. Los compuestos de la presente descripción se pueden usar solos, en combinación con otros agentes o terapias o como adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en el presente documento, puede usarse cualquiera de los compuestos de la descripción, incluidas cualquiera de sus formas de realización.

50  
55  
60  
65

[0338] Los compuestos de la presente descripción activan STING, lo que da como resultado una regulación al alza de IRF3 y NFκB y la producción de IFN y otras citoquinas. La producción de esos interferones y citoquinas proinflamatorias puede mejorar la respuesta inmune a las células cancerosas y las enfermedades infecciosas en los mamíferos, incluidos los humanos. En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o estereoisómeros para su uso en un método de tratamiento de un individuo o paciente *in vivo* de manera que se inhiba el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales o estereoisómeros, puede usarse para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas que se describe en el presente documento, o un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una de sus sales o estereoisómeros, puede usarse junto con otros agentes o estándar. tratamientos contra el cáncer, como se describe a continuación. En una forma de realización, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto las células tumorales *in vitro* con un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, o de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o de una de sus sales o estereoisómeros. En otra forma de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo o paciente. El método incluye administrar al

individuo o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o de un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una de sus sales o estereoisómeros.

5 **[0339]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento se puede inhibir utilizando los compuestos de la descripción y los cánceres que normalmente responden a la inmunoterapia.

10 **[0340]** En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas que se describen en el presente documento, un compuesto o composición como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una de sus sales.

15 **[0341]** Los ejemplos de cánceres que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, síndrome de Hodgkin enfermedad, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, incluida la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfocito c linfoma, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma hipofisario, síndrome de Kaposi sarcoma, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

20 **[0342]** En algunas formas de realización, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción incluyen melanoma (p. ej., melanoma maligno metastásico), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer urotelial (por ejemplo, vejiga) y cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI alto). Además, la divulgación incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

35 **[0343]** En algunas formas de realización, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, tumores sólidos (p. ej., cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (p. ej., linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), LDCBG, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluidos LNH en recaída o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

40 **[0344]** En algunas formas de realización, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama triple negativo, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, leiomiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, síndrome de Ewing, sarcoma, cáncer de cerebro, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epitelioide, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células peludas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer de senos paranasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y cáncer de uretra.

50 **[0345]** En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para tratar la enfermedad de células falciformes y la anemia de células falciformes.

55 **[0346]** En algunas formas de realización, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema

nervioso cánceres, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

- 5 **[0347]** Ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia difusa grande B-linfoma de células del manto (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (MFP), policitemia vera (PV) y trombocitosis esencial (TE)), mielodisplasia síndrome (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-LLA) y mieloma múltiple (M-M).
- 10 **[0348]** Los sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomyoma, rhabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.
- 15 **[0349]** Los cánceres de pulmón ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.
- 20 **[0350]** Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cánceres pequeños intestino (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomyoma) y cáncer colorrectal.
- 25 **[0351]** Los cánceres ejemplares del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).
- 30 **[0352]** Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.
- 35 **[0353]** Los cánceres óseos ejemplares incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, condroma de tumor maligno de células gigantes, osteocronofoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.
- 40 **[0354]** Ejemplos de cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y Lhermitte-Duclos enfermedad.
- 45 **[0355]** Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli -Tumores de células de Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma)
- 50 **[0356]** Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. las divulgaciones incluyen, pero no se limitan a enfermedad de células falciformes (p. ej., anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.
- 55 **[0357]** La inducción de interferones de tipo I y otras citocinas/quimiocinas proinflamatorias con compuestos de la presente divulgación también se puede usar para tratar infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones tales como infecciones virales. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, una de sus sales. Los ejemplos de virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola y virus del sarampión. En algunas formas de realización, los virus que causan
- 60
- 65

5 infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, entre otros, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la poliomielitis, virus de la rabia, virus JC, virus de la tuberculosis y de la encefalitis arboviral.

10 **[0358]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas que provocan infecciones tratables mediante métodos de la descripción incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera., tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

15 **[0359]** La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo, para usar en un método para tratar infecciones fúngicas. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de hongos patógenos que provocan infecciones tratables mediante métodos de la divulgación incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

20 **[0360]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones parasitarias. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Ejemplos no limitantes de parásitos patógenos que causan infecciones tratables por métodos de divulgación incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

25 **[0361]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar enfermedades o trastornos neurodegenerativos. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de enfermedades o trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad priónica, las enfermedades de las neuronas motoras, la ataxia espinocerebelosa y la atrofia muscular espinal.

30 **[0362]** Se cree que los compuestos de Fórmula (I), o cualquiera de sus formas de realización, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, propiedades metabólicas y farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de un experto en la técnica, por ejemplo, la determinación de la citotoxicidad en células o la inhibición de ciertos objetivos o canales para determinar la toxicidad potencial.

35 **[0363]** Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

40 **[0364]** La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro médico.

45 **[0365]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

50 **[0366]** En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad. Los

compuestos de la presente divulgación pueden activar vías de señalización de IRF3 y NFκB mediadas por STING para producir interferones de tipo I y quimiocinas y citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación, o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, son útiles para la administración terapéutica para mejorar, estimular y/o aumentar la inmunidad en cáncer, infección crónica o sepsis, incluida la mejora de la respuesta a la vacunación. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para inducir la activación de la ruta de IRF3 y NFκB mediada por STING. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas que se describen en este documento, o de un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en este documento, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable. del mismo. Los compuestos de la presente descripción se pueden usar solos, en combinación con otros agentes o terapias o como adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en el presente documento, puede usarse cualquiera de los compuestos de la descripción, incluidas cualquiera de sus formas de realización.

**[0367]** Los compuestos de la presente descripción activan STING, lo que da como resultado una regulación al alza de IRF3 y NFκB y la producción de IFN y otras citoquinas. La producción de esos interferones y citoquinas proinflamatorias puede mejorar la respuesta inmune a las células cancerosas y las enfermedades infecciosas en los mamíferos, incluidos los humanos. En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método de tratamiento de un individuo o un paciente *in vivo* de modo que se inhiba el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales o estereoisómeros, puede usarse para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en el presente documento, o una sal o un estereoisómero del mismo, se puede usar junto con otros agentes o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe a continuación. En una forma de realización, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto las células tumorales *in vitro* con un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, o de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o de una de sus sales o estereoisómeros. En otra forma de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo o paciente. El método incluye administrar al individuo o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o de cualquiera de las fórmulas que se describen en el presente documento, o de un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una sal o un estereoisómero del mismo.

**[0368]** En algunas formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento se puede inhibir utilizando los compuestos de la descripción y los cánceres que normalmente responden a la inmunoterapia.

**[0369]** En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas que se describen en el presente documento, un compuesto o composición como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una de sus sales.

**[0370]** Los ejemplos de cánceres que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, síndrome de Hodgkin enfermedad, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, incluida la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfocito c linfoma, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma hipofisario, síndrome de Kaposi sarcoma, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

**[0371]** En algunas formas de realización, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción incluyen melanoma (p. ej., melanoma maligno metastásico), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata

(p. ej., adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer urotelial (por ejemplo, vejiga) y cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI alto). Además, la divulgación incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

**[0372]** En algunas formas de realización, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, tumores sólidos (p. ej., cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (p. ej., linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), LDCBG, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluidos LNH en recaída o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

**[0373]** En algunas formas de realización, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama triple negativo, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, leiomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, síndrome de Ewing, sarcoma, cáncer de cerebro, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epitelioide, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células peludas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer de senos paranasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y cáncer de uretra.

**[0374]** En algunas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la enfermedad de células falciformes y la anemia de células falciformes.

**[0375]** En algunas formas de realización, enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos cánceres y cánceres de piel.

**[0376]** Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma de células B grandes difusas (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (MFP), policitemia vera (PV) y trombocitosis esencial (TE), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-LLA) y mieloma múltiple (M-M).

**[0377]** Los sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomyoma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

**[0378]** Los cánceres de pulmón ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

**[0379]** Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cánceres pequeños intestino (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma) y cáncer colorrectal.

**[0380]** Los cánceres ejemplares del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).

**[0381]** Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

**[0382]** Los cánceres óseos ejemplares incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma,

histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronofoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes

5 **[0383]** Ejemplos de cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

10 **[0384]** Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-tumores de células de Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma)

15 **[0385]** Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. las divulgaciones incluyen, pero no se limitan a enfermedad de células falciformes (p. ej., anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

20 **[0386]** La inducción de interferones de tipo I y otras citoquinas/quimioquinas proinflamatorias con compuestos de la presente descripción también se puede usar para tratar infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones tales como infecciones virales. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, una de sus sales. Los ejemplos de virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola y virus del sarampión. En algunas formas de realización, los virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, entre otros, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la poliomielititis, virus de la rabia, virus JC, virus de la tuberculosis y de la encefalitis arboviral.

30 **[0387]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo, para usar en un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas que provocan infecciones tratables mediante métodos de la descripción incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

40 **[0388]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones fúngicas. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de hongos patógenos que provocan infecciones tratables mediante métodos de la divulgación incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

50 **[0389]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar infecciones parasitarias. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Ejemplos no limitantes de parásitos patógenos que causan infecciones tratables por métodos de divulgación incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

**[0390]** La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o estereoisómeros, para usar en un método para tratar enfermedades o trastornos neurodegenerativos. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en este documento, o una de sus sales. Los ejemplos no limitativos de enfermedades o trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad priónica, las enfermedades de las neuronas motoras, la ataxia espinocerebelosa y la atrofia muscular espinal.

**[0391]** Se cree que los compuestos de Fórmula (I), o cualquiera de sus formas de realización, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, propiedades metabólicas y farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de un experto en la técnica, por ejemplo, la determinación de la citotoxicidad en células o la inhibición de ciertos objetivos o canales para determinar la toxicidad potencial.

**[0392]** Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

**[0393]** La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro médico.

**[0394]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

**[0395]** En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

### *Terapias combinadas*

#### I. Terapias de puntos de control inmunitarios

**[0396]** Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores o agonistas de una molécula de punto de control inmunitario para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer o infecciones. Moléculas ejemplares de punto de control inmunitario como CBL-B, CD20, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, CD160, KIR, LAIR1, 2B4, TGF beta, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, A2AR, IDO, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con un agonista de una molécula de punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, el inhibidor o agonista de la molécula del punto de control inmunitario es un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une al antígeno. En algunas formas de realización, el inhibidor o agonista de la molécula del punto de control inmunitario es una molécula pequeña o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulante seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas formas de realización, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control inhibidor seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de una molécula de punto de control inmunitario seleccionada entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGF beta.

**[0397]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

**[0398]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. Los anticuerpos que se unen al PD-1 humano incluyen nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, sintilimab, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, y TSR-042. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-

PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (p. ej., urelumab, utomilumab).

5  
10  
15  
[0399] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L<sup>1</sup>, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. Los anticuerpos que se unen al PD-L1 humano incluyen atezolizumab, avelumab, durvalumab, tislelizumab, BMS-935559, MEDI4736, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGBA333, MSB -2311, HLX20 y LY3300054. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446), durvalumab (Imfinzi®) o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736. En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-PD-1/PD-L1. En algunas formas de realización, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

20  
[0400] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 o CP-675,206. En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1 y CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-PD-L1/CTLA-4. Los anticuerpos biespecíficos que se unen a PD-L1 y CTLA-4 incluyen AK104.

25  
[0401] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo antiLAG3. En algunas formas de realización, el inhibidor de LAG3 es BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 o eftilagimod alfa (IMP321).

[0402] En algunas formas de realización, el agonista de CD137 es urelumab. En algunas formas de realización, el agonista de CD137 es utomilumab.

30  
[0403] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD73. En algunas formas de realización, el inhibidor de CD73 es oleclub o MEDI9447.

[0404] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIGIT. En algunas formas de realización, el inhibidor de TIGIT es OMP-31M32.

35  
[0405] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de VISTA. En algunas formas de realización, el inhibidor de VISTA es JNJ-61610588 o CA-170.

40  
[0406] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de B7-H3. En algunas formas de realización, el inhibidor de B7-H3 es enoblituzumab, MGD009 u 8H9.

[0407] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de KIR. En algunas formas de realización, el inhibidor de KIR es lirilumab o IPH4102.

45  
[0408] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de A2aR. En algunas formas de realización, el inhibidor de A2aR es CPI-444.

[0409] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TGF-beta. En algunas formas de realización, el inhibidor de TGF-beta es trabedersen, galuseritinib o M7824.

50  
[0410] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PI3K-gamma. En algunas formas de realización, el inhibidor de PI3K-gamma es IPI-549.

[0411] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD47. En algunas formas de realización, el inhibidor de CD47 es Hu5F9-G4 o TTI-621.

55  
[0412] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD70. En algunas formas de realización, el inhibidor de CD70 es cusatuzumab o BMS-936561.

60  
[0413] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas formas de realización, el inhibidor del anticuerpo TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

65  
[0414] En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD20, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

5 **[0415]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es una molécula pequeña que se une a PD-L1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es una molécula pequeña que se une e internaliza PD-L1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un compuesto seleccionado de los de US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US Ser. No. 16/369,654 (presentada el 29 de marzo de 2019), y US Ser. No. 62/688,164 (presentada el 11 de mayo de 2019), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 **[0416]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 y CD137 (también conocido como 4-1BB).

15 **[0417]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de GITR. En algunas formas de realización, el agonista de GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 o MEDI6469.

20 **[0418]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, por ejemplo, un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas formas de realización, el agonista de OX40 es INCAGN01949, MEDI0562 (tavolimab), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 o 9B12. En algunas formas de realización, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

25 **[0419]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de CD40. En algunas formas de realización, el agonista de CD40 es CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M o Chi Lob 7/4.

30 **[0420]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de ICOS. En algunas formas de realización, el agonista de ICOS es GSK-3359609, JTX-2011 o MEDI-570.

35 **[0421]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de CD28. En algunas formas de realización, el agonista de CD28 es theralizumab.

40 **[0422]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de CD27. En algunas formas de realización, el agonista de CD27 es varlilumab.

45 **[0423]** En algunas formas de realización, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de TLR7/8. En algunas formas de realización, el agonista de TLR7/8 es MEDI9197.

50 **[0424]** Los compuestos de la presente descripción pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas formas de realización, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGFβ. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico que se une a PD-1 y PD-L1 es MCLA-136. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico que se une a PD-L1 y CTLA-4 es AK104. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CD137. En algunas formas de realización, el anticuerpo biespecífico que se une a PD-L1 y CD137 es MCLA-145.

55 **[0425]** En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas formas de realización, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

60 **[0426]** Como se proporciona a lo largo, los compuestos adicionales, inhibidores, agentes, etc. pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

## 65 II. Terapias contra el cáncer

**[0427]** El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por la disfunción en múltiples vías biológicas. Por tanto, puede ser útil combinar inhibidores de diferentes mecanismos, como inhibidores enzimáticos, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores de la dinámica de la cromatina o moduladores de las respuestas inmunitarias, para tratar dichas afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica involucrada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los medicamentos en una población celular o reducir la toxicidad del tratamiento.

**[0428]** Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con una o más terapias inhibitoras de enzimas/proteínas/receptores para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, infecciones y otras enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables

con terapias combinadas incluyen las que se describen en este documento. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores no sólidos, tales como tumores líquidos, cánceres de la sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH<sub>2</sub>, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, PI3K (alfa, beta, gamma, delta y múltiple o selectivo), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR<sup>1</sup>, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM quinasas (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Los ejemplos no limitantes de inhibidores que se pueden combinar con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento del cáncer y las infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR<sup>1</sup>, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, pemigatinib (INCY54828), INCB62079), un inhibidor de EGFR (también conocido como Erb-1 o HER-1; por ejemplo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab o panitumumab), un inhibidor o bloqueador de la vía VEGFR (por ejemplo, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), un inhibidor de PARP (p. ej., olaparib, rucaparib, veliparib o niraparib), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, p. ej., ruxolitinib, baricitinib, itacitinib (INCB39110), un inhibidor de IDO (p. ej., epacadostat, NLG919 o BMS-986205, MK7162), un inhibidor de LSD1 (p. ej., INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (p. ej., parsaclisib (INCB50465) e INCB50797), un inhibidor de PI3K- inhibidor gamma como el inhibidor selectivo PI3K-gamma, un inhibidor de Pim bitor (p. ej., INCB53914), un inhibidor de CSF1R, un receptor de tirosina quinasa TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un antagonista del receptor de adenosina (p. ej., antagonista del receptor A2a/A2b), un inhibidor de HPK1, un inhibidor del receptor de quimiocina (ej., inhibidor de CCR2 o CCR5), un inhibidor de la fosfatasa SHP1/2, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, bromo e inhibidores de miembros extraterminales de la familia (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET tales como INCB54329 e INCB57643), o combinaciones de los mismos.

**[0429]** En algunas formas de realización, el compuesto o sal descrito en el presente documento se administra con un inhibidor de PI3K  $\alpha$ . En algunas formas de realización, el compuesto o sal descrito en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK. En algunas formas de realización, el compuesto o la sal descritos en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK1 o JAK2 (p. ej., baricitinib o ruxolitinib). En algunas formas de realización, el compuesto o sal descrito en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK1. En algunas formas de realización, el compuesto o sal descrito en el presente documento se administra con un inhibidor de JAK1, que es selectivo sobre JAK2.

**[0430]** Ejemplos de anticuerpos para uso en terapia de combinación incluyen, entre otros, trastuzumab (p. ej., anti-HER2), ranibizumab (p. ej., anti-VEGF-A), bevacizumab (nombre comercial Avastin, p. ej., anti-VEGF, Panitumumab (p. ej., anti-VEGF EGFR), Cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos contra c-MET

**[0431]** Uno o más de los siguientes agentes pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente descripción y se presentan como lista no limitativa: un agente citostático, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, epotilonas, 5-fluorouracilo, metotrexato, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA<sup>TM</sup> (gefitinib), TARCEVA<sup>TM</sup> (erlotinib), anticuerpos contra EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, clometina, pipobroman, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, ELOXATIN<sup>TM</sup> (oxaliplatino), pentostatina, vindesina, mitramicina, desoxicofomicina, L-asparaginasa, tenipósido 17.alfa.-et hiniestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, meggestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, medroxiprogesteronaacetato, leuprolida, flutamida, goserelina, hidroxiurea, amsacrina, navelbexaeno, anastrozol, remetilfinexazol avastin, HERCEPTIN<sup>TM</sup> (trastuzumab), BEXXAR<sup>TM</sup> (tositumomab), VELCADE<sup>TM</sup> (bortezomib), ZEVALIN<sup>TM</sup> (ibratumomab tiuxetan), TRISENOX<sup>TM</sup> (trióxido de arsénico), XELODA<sup>TM</sup> (capecitabina), porfímero, ERBITUX<sup>TM</sup> (cetuximab), lerozol, ifosfomida, C225 (cetuximab), Campath (alemtuzumab), aphidicolon, rituxan, tezacicabina, Sml1, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101,731.

**[0432]** Los compuestos de la presente descripción se pueden usar además en combinación con otros métodos para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, terapia de radiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citocinas (p. ej., interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, anticuerpo biespecífico o multispecífico, conjugado de anticuerpo y fármaco, transferencia de células T adoptivas, agonistas del receptor Toll, agonistas de RIG-I, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, que incluyen talidomida o inhibidor de JAK1/2, inhibidor de PI3K  $\alpha$  y similares.

**[0433]** Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos contra el cáncer, como un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, alretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano,

docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, estramustinibicina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letro zol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina sunitinib, sunitinib male, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, uracilo mostaza, valubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

**[0434]** Los ejemplos adicionales de quimioterapéuticos incluyen inhibidores del proteosoma (*p. ej.*, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

**[0435]** Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

**[0436]** Los inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen mesilato de imatinib (GLEEVAC™), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, y sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies descritos en las Patentes de EE. UU. N° 5.521.184, WO 04/005281 y N° de Ser. US 60/578.491.

**[0437]** Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen midostaurina, lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleato, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 y ASP2215, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

**[0438]** Los ejemplos de inhibidores RAF adecuados incluyen dabrafenib, sorafenib y vemurafenib, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

**[0439]** Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 y GSK2256098, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

**[0440]** En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de quinasas, incluido imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasas.

**[0441]** En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con un quimioterapéutico proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen inhibidores de quinasa Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteosoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas formas de realización, el inhibidor del proteosoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM). En algunas formas de realización, se administra un corticosteroide tal como dexametasona a un paciente en combinación con los compuestos de la divulgación donde la dexametasona se administra de forma intermitente en lugar de de forma continua.

**[0442]** En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con un inhibidor de JAK o PI3K. Los agentes pueden combinarse con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

**[0443]** Otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab), anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos frente a citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.). Los ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de cáncer o infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, entre otros, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab,

cetrelimab, toripalimab, sintilimab, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, TSR-042, tislelizumab, BMS-935559, MEDI4736, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, LY3300054, MCLA-136 y SHR-1210.

5 **[0444]** Los compuestos de la presente descripción se pueden usar además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

10 **[0445]** Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en el presente documento, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o sus sales se pueden combinar con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, tumor purificado antígenos (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

15 **[0446]** Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en el presente documento, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o sus sales pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas formas de realización, las vacunas contra tumores incluyen proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con antígenos específicos de tumores tales como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones y descrito en el presente documento, o sus sales pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

20 **[0447]** Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma a células tumorales. Los compuestos de la presente descripción también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

25 **[0448]** En algunas formas de realización adicionales, las combinaciones de los compuestos de la divulgación con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o de células madre. Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

30 **[0449]** Los compuestos de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas como se describe en el presente documento, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o sus sales pueden usarse en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a los patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz o patógenos para los que las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, entre otros, VIH, Hepatitis (A, B y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

35 **[0450]** Los virus que causan infecciones tratables usando compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (p. ej., VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, cornovirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

40 **[0451]** Las bacterias patógenas que causan infecciones tratables usando compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

45 **[0452]** Los hongos patógenos que causan infecciones tratables usando compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

50 **[0453]** Los parásitos patógenos que causan infecciones tratables usando compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania

donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

**[0454]** Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, se pueden administrar simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (p. ej., para más de dos agentes).

**[0455]** Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración está descrita en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

#### *Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación*

**[0456]** Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y en las membranas mucosas, incluida la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica. puede incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o oleosas, espesantes y similares.

**[0457]** Esta divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la descripción, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio del ingrediente activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (sólidos o en medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

**[0458]** Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

**[0459]** Los compuestos de la divulgación se pueden moler utilizando procedimientos de molienda conocidos, como la molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la descripción se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud internacional. N° WO 2002/000196.

**[0460]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la descripción se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

**[0461]** Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más generalmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

**[0462]** En algunas formas de realización, las composiciones de la descripción contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de 5 a 10, de 10 a 15, de 15 a 20, de 20 a 25, de 25 a 30, de 30 a 35, alrededor de 35 a alrededor de 40,

alrededor de 40 a alrededor de 45, o alrededor de 45 a alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

5 **[0463]** En algunas formas de realización, las composiciones de la descripción contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de 50 a 100, de 100 a 150, de 150 a 200, de 200 a 250, de 250 a 300, de 350 a 400, o alrededor de 450 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

10 **[0464]** En algunas formas de realización, las composiciones de la descripción contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de 500 a 550, de 550 a 600, de 600 a 650, de 650 a 700, de 700 a 750, de 750 a 800, alrededor de 800 a alrededor de 850, alrededor de 850 a alrededor de 900, alrededor de 900 a alrededor de 950, o alrededor de 950 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo.

15 **[0465]** Se pueden usar dosificaciones similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la divulgación.

20 **[0466]** El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada generalmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 **[0467]** Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

35 **[0468]** Las tabletas o píldoras de la presente descripción se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un dosificador interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que su liberación se retrase. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

40 **[0469]** Las formas líquidas en las que los compuestos y las composiciones de la presente descripción se pueden incorporar para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo aceite, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

45 **[0470]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una máscara facial, tienda de campaña o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

50 **[0471]** Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrofóbicos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propileno glicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor del 0,1, al menos alrededor del 0,25, al menos alrededor del 0,5, al menos alrededor del 1, al menos alrededor del 2 o al menos alrededor del 5 % en peso del compuesto de la divulgación. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

**[0472]** La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando así como del juicio del médico tratante dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

**[0473]** Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de de sales farmacéuticas.

**[0474]** La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente divulgación puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente del 0,1 al 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/ kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*.

**[0475]** Las composiciones de la divulgación pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se enumeran en el presente documento.

### 35 *Compuestos marcados y métodos de ensayo*

**[0476]** Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a los compuestos marcados de la divulgación (radiomarcados, fluorescentes, etc.) eso sería útil no solo en técnicas de imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar STING en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar activadores de STING mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. La sustitución de uno o más de los átomos de los compuestos de la presente divulgación también puede ser útil para generar ADME (Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) diferenciados. En consecuencia, la presente divulgación incluye ensayos STING que contienen dichos compuestos marcados o sustituidos.

**[0477]** La presente divulgación incluye además compuestos de la divulgación marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la divulgación en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que normalmente se encuentran en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, <sup>2</sup>H (también escrito como D para deuterio), <sup>3</sup>H (también escrito como T para tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse por átomos de deuterio (p. ej., uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de fórmula (I) pueden sustituirse opcionalmente con átomos de deuterio, tales como - CD<sub>3</sub> siendo sustituido por -CH<sub>3</sub>). En algunas formas de realización, los grupos alquilo de fórmula (I) pueden perdeuterarse.

**[0478]** Uno o más átomos constituyentes de los compuestos presentados en el presente documento pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas formas de realización, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 o 1-6 átomos de deuterio. En algunas formas de realización, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto pueden reemplazarse o sustituirse por átomos de deuterio.

**[0479]** En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrógeno, unidos a átomos de carbono de "alquilo", "alqueno", "alquino", "arilo", "fenilo" Los sustituyentes "cicloalquilo", "heterocicloalquilo" o "heteroarilo" o "-alquilo C<sub>1-6</sub>", "alqueno", "alquino" y "alquino", como se describe en el presente documento, se reemplazan opcionalmente por átomos de deuterio.

5 **[0480]** Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica (Deuterio Etiquetado en Química Orgánica por Alan F. Thomas (Nueva York, NY, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labeling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). utilizado en varios estudios tales como espectroscopía de RMN, experimentos de metabolismo y/o ensayos.

10 **[0481]** La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede brindar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias (véase, por ejemplo, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm 2015, 58, 308-312), en particular, la sustitución en uno o más m Los sitios de metabolismo pueden proporcionar una o más de las ventajas terapéuticas.

15 **[0482]** El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competición y marcaje STING *in vitro*, pueden ser útiles compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  o  $^{35}\text{S}$ . Para aplicaciones de imágenes de radio pueden ser útiles  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

20 **[0483]** Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consta de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

25 **[0484]** La presente divulgación puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la divulgación. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto normal en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la divulgación.

30 **[0485]** Un compuesto marcado de la divulgación puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a STING activado monitorizando su variación de concentración cuando entra en contacto con STING, a través del seguimiento del marcaje. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a STING (es decir, el compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a STING se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. En consecuencia, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

40 *Kits*

45 **[0486]** La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con STING (como, por ejemplo, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad neurodegenerativa) que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será evidente para los expertos en la materia. Arte. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea como insertos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

50 **[0487]** La invención se describirá con mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados.

## EJEMPLOS

60 **[0488]** Las purificaciones por CL-EM preparatorias de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura (consulte, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002), "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi.Chem., 5, 670 (2003) y " Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi.Chem., 6, 874-883 (2004)). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas por cromatografía líquida analítica (CLEM)

para el análisis de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 2,1 x 50 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2 % al 80 % de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

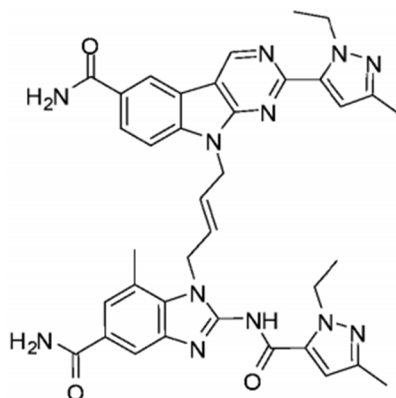
5 **[0489]** Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparativa mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida de alta resolución (RP-HPLC) preparativa de fase inversa son las siguientes:

10 pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x 100 mm o Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 μm, 30 x columna de 100 mm, eluyendo con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización de método específico del compuesto como se describe en la bibliografía (consulte, por ejemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

15 **[0490]** pH = 10 purificaciones: columna Waters XBridge™ C<sub>18</sub> de 5 μm, 30 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 60 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

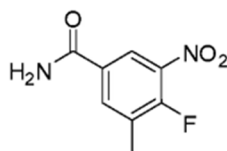
**Ejemplo 1. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

25 **[0491]**



45 *Paso 1: 4-fluoro-3-metil-5-nitrobenzamida*

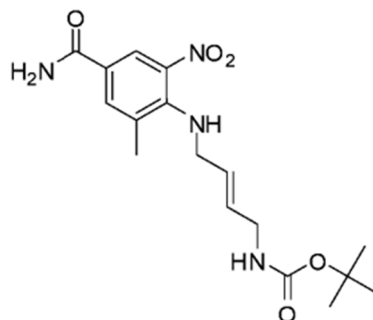
**[0492]**



60 **[0493]** A 0 °C, una mezcla de ácido nítrico (2,51 ml, 39,2 mmol) y ácido sulfúrico (2,173 ml, 40,8 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución de 4-fluoro-3-metilbenzamida (4,46 g, 29,1 mmol) en ácido sulfúrico (13,97 ml, 262 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió lentamente en agua con hielo (50 ml) y el sólido precipitado se filtró y luego se lavó con agua (50 ml). El residuo sólido resultante se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. CL-EM calculada para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m / z = 199,04; encontrado 199.2

65 *Paso 2: 4-(4-carbamoil-2-metil-6-nitrofenilamino)but-2-enilcarbamato de (E)-terc-butilo*

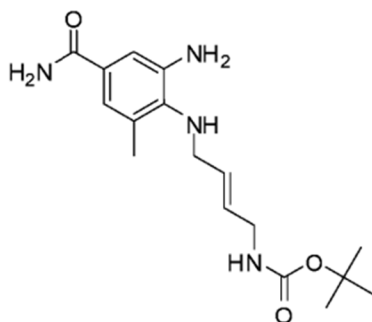
[0494]



[0495] A una solución de 4-fluoro-3-metil-5-nitrobenzamida (0,400 g, 2,019 mmol) y (E)-(4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (0,376 g, 2,019 mmol) (Ark Pharm, n.º de cat. AK308564) en DMSO seco (2,019 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (0,614 g, 4,44 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) gota a gota. El sólido precipitado se filtró y luego se lavó con agua (10 ml). El residuo sólido resultante se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{24}N_4NaO_5$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 387,2; encontrado 387,2.

Paso 3: (E)-terc-butil 4-(2-amino-4-carbamoyl-6-metilfenilamino)but-2-enilcarbamato

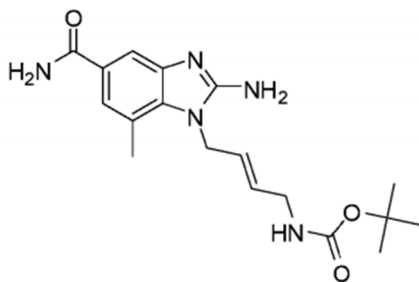
[0496]



[0497] A una solución de terc-butil (E)-(4-((4-carbamoyl-2-metil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato (220 mg, 0,604 mmol) en dioxano (1509  $\mu$ l) y agua (503  $\mu$ l) se añadió cloruro de amonio (226 mg, 4,23 mmol) y zinc (276 mg, 4,23 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el producto. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{26}N_4NaO_3$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 357,2; encontrado 357,3.

Paso 4: (E)-terc-butil 4-(2-amino-5-carbamoyl-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbamato

[0498]

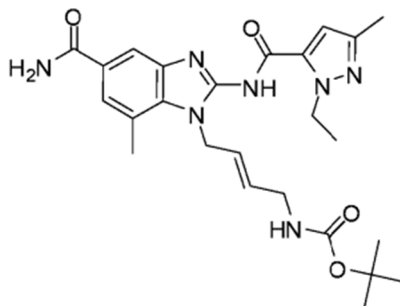


[0499] A una solución de (E)-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (0,201 g, 0,60 mmol) en MeOH (2,000 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0,047 ml, 0,900 mmol). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  antes de filtrar. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 360,2$ ; encontrado 360,3.

Paso 5: (E)-terc-butilo 4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)but-2-enilcarbamato

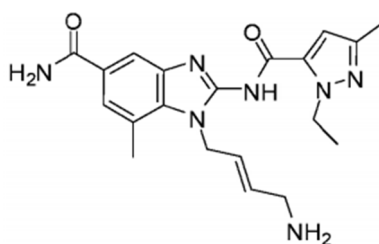
[0500]



[0501] Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (Combi-Blocks, nº cat. QB-0979: 93 mg, 0,60 mmol), terc (E)-(4-(2-amino-5-carbamoi-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de butilo (216 mg, 0,600 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato (V) (274 mg, 0,720 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (209  $\mu\text{l}$ , 1,200 mmol) en DMF (2000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 496,3$ ; encontrado 496,3.

Paso 6: (E)-1-(4-aminobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

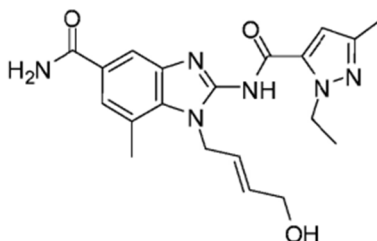
[0502]



[0503] A una solución de terc-butil (E)-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato (180,0 mg, 0,363 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (0,2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , luego se filtraron. El filtrado se concentró y se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. Con fines de caracterización, el material bruto se purificó mediante HPLC preparatoria (pH = 2, agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 396,2$ ; encontrado 396,3.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,91 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (br s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,10 (dt,  $J = 16,0, 4,8$  Hz, 1H), 5,33 (dt,  $J = 16,0, 6,4$  Hz, 1H), 5,06 (brs, 2H), 4,59 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,42 (dt,  $J = 6,4$  Hz, 4,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Paso 7: (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-enil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

[0504]



5

10

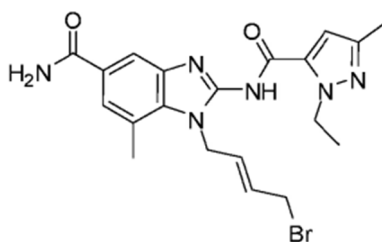
15

**[0505]** A una mezcla de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (180,0 mg, 0,455 mmol) y KBr (108 mg, 0,910 mmol) en agua (228 ml) se añadió nitrito de sodio (62,8 mg, 0,910 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> antes de filtrar. El filtrado se concentró para dar el producto deseado. CL-EM calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 397,2; encontrado 397,2.

20

**Paso 8:** (E)-1-(4-bromobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

**[0506]**



25

30

35

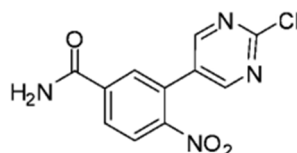
**[0507]** A una solución de (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-enil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (180,0 mg, 0,455 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió gota a gota PBr<sub>3</sub> (86 µl, 0,910 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, luego se filtraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M +H)<sup>+</sup>: m/z = 459,1, 461,1; encontrado 459,1, 461,1.

40

45

**Paso 9:** 3-(2-cloropirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida

**[0508]**



50

55

**[0509]** A una solución de 3-bromo-4-nitrobenzamida (Matrix Scientific, n° cat. 184225: 600,0 mg, 2,449 mmol), (2-cloropirimidin-5-il) ácido borónico (Combi-Blocks, n° cat. BB-5457: 388 mg, 2,449 mmol) y carbonato de sodio (519 mg, 4,90 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se añadió aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (120 mg, 0,147 mmol). El vial se purgó con nitrógeno y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, luego se filtraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculada para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 279,0; encontrado 279,0.

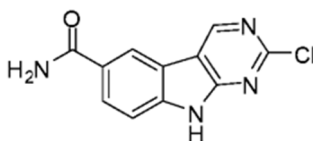
60

65

**Paso 10:** 2-cloro-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0510]

5



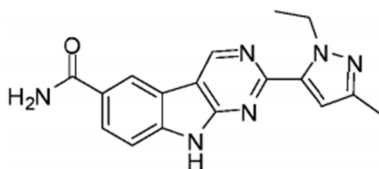
10 [0511] Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida (320,0 mg, 1,148 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (572 mg, 1,435 mmol) se disolvió en 1,2-diclorobenceno (3828  $\mu$ l). El vial se lavó con nitrógeno antes de calentarlo a 160 °C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente al vacío, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculada para  $C_{11}H_8ClN_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 247,0; encontrado 247,0.

15

Paso 11: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0512]

20



25

30 [0513] A una solución de 2-cloro-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (60,0 mg, 0,243 mmol), 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (enamino, N° de cat. EN300-207291: 57,4 mg, 0,243 mmol) y carbonato de sodio (51,6 mg, 0,487 mmol) en dioxano (676  $\mu$ l) y agua (135  $\mu$ l) se añadió aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (11,92 mg, 0,015 mmol). El vial se purgó con nitrógeno y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de  $NH_4OH$  y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $MgSO_4$ , luego se filtraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{17}N_6O$  (M + H)<sup>+</sup>: m/z = 321,1; encontrado 321,1.

35

40 Paso 12: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

40

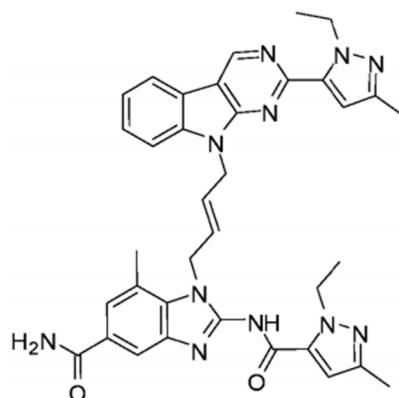
[0514] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (5,0 mg, 0,016 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (7,17 mg, 0,016 mmol) y se agitó carbonato de cesio (11,19 mg, 0,034 mmol) en DMF (156  $\mu$ l) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{37}H_{39}N_{12}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 699,3; encontrado 699,3.

45

Ejemplo 2. (E)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

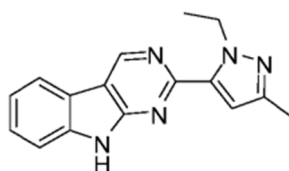
50

[0515]



Paso 1: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol

[0516]



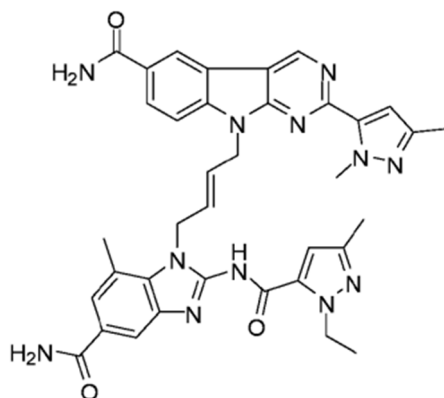
[0517] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 9* para *Paso 11* con 1-bromo-2-nitrobenceno (Aldrich, nº cat. 365424) reemplazando 3-bromo-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{16}H_{16}N_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 278,2; encontrado 278,2.

Paso 2: (E)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9il)but-2-enilo)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

[0518] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol (5,0 mg, 0,018 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (8,28 mg, 0,018 mmol) y carbonato de cesio (12,92 mg, 0,040 mmol) se agitó en DMF (60,1 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{36}H_{38}N_{11}O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 656,3; encontrado 656,3.

Ejemplo 3. (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

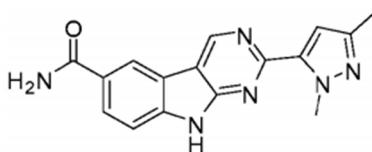
[0519]



Paso 1: 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0520]

5



10 **[0521]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 11 con 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Combi-Blocks, N° de cat. PN-6021) reemplazando 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. CL-EM calculado para  $C_{16}H_{15}N_6O$  (M + H)<sup>+</sup>: m/z = 307,2; encontrado 307,2.

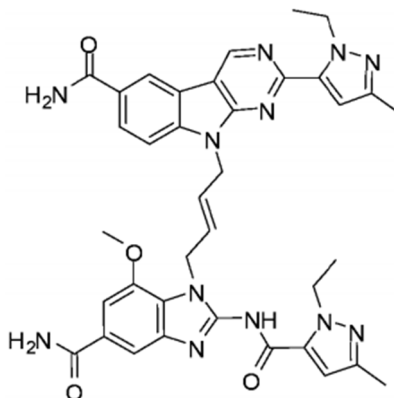
15 *Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

20 **[0522]** Una mezcla de 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (5,0 mg, 0,016 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (7,50 mg, 0,016 mmol) y se agitó carbonato de cesio (11,70 mg, 0,036 mmol) en DMF (54,4  $\mu$ l) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{36}H_{37}N_{12}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 685,3; encontrado 685,3. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,91 (dt, J = 15,6, 4,8 Hz, 1H), 5,66 (dt, J = 15,6, 4,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 4,17 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 4. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido [4,5-b]indol-6-carboxamida**

30 [0523]

35



40

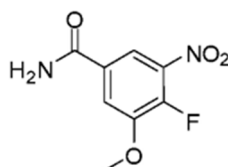
45

*Paso 1: 4-fluoro-3-metoxi-5-nitrobenzamida*

50

[0524]

55

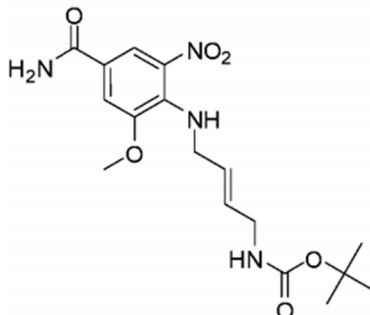


60

65 **[0525]** 4-fluoro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 17,45 mmol) se agitó en hidróxido de amonio (42,8 ml, 1100 mmol) a temperatura ambiente durante 10 h. El sólido se filtró y se enjuagó con agua fría. El residuo sólido resultante se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro. CL-EM calculada para  $C_8H_8FN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 215,04; encontrado 215,2

Paso 2: (E)-terc-butil 4-(4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenilamino)but-2-enilcarbamato

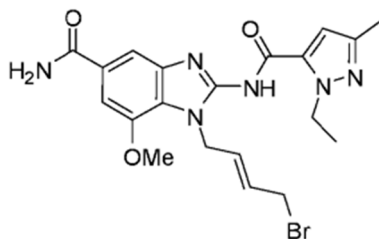
[0526]



[0527] A una solución de 4-fluoro-3-metoxi- Se añadió 5-nitrobenzamida (300,0 mg, 1,401 mmol), (E)-(4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (391 mg, 2,101 mmol) en DMSO seco (2335 ml)  $K_2CO_3$  (387 mg, 2,80 mmol). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{24}N_4NaO_6$  (M + Na)<sup>+</sup>: m/z = 403,2; encontrado 403,2.

Paso 3: (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

[0528]



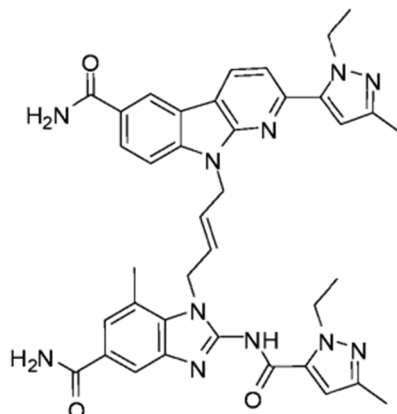
[0529] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 3-8* con (E)-terc-butil 4-(4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenilamino)but-2-enilcarbamato reemplazando (E)-(4-((4-carbamoil-2-metil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{20}H_{24}BrN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 475,1, 477,1; encontrado 475,1, 477,1.

Paso 4: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0530] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida (5,0 mg, 0,016 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (7,42 mg, 0,016 mmol) y se agitó carbonato de cesio (11,19 mg, 0,034 mmol) en DMF (52,0 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{37}H_{39}N_{12}O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 715,3; encontrado 715,3.

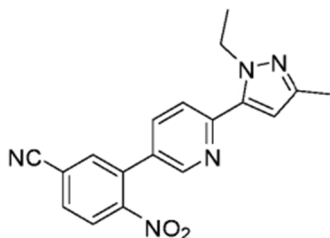
**Ejemplo 5. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida**

[0531]



Paso 1: 3-(6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-4-nitrobenzonitrilo

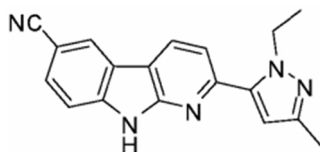
[0532]



[0533] A una solución desgasificada de 3-bromo-4-nitrobenzonitrilo (*J&W PharmLab*, n° cat 05R0293: 50 mg, 0,220 mmol) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (*Aldrich*, n° cat 659843: 52,8 mg, 0,220 mmol) en dioxano (587  $\mu$ l) y agua (147  $\mu$ l) se añadió aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (8,99 mg, 0,011 mmol) y carbonato de sodio (46,7 mg, 0,440 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (*Enamine Ltd*, N° de cat. EN300-207291: 52,0 mg, 0,220 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otra hora. Se añadió H<sub>2</sub>O (2 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (2 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 334,1; encontrado 334,2.

Paso 2: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo

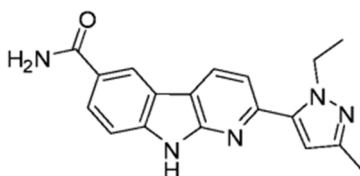
[0534]



[0535] A una solución del crudo anterior Se añadió 3-(6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-4-nitrobenzonitrilo en 1,2-diclorobenceno (1 ml) dppe (132 mg, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 3 h, luego el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 302,1; encontrado 302,2.

Paso 3: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida

[0536]



5

10 **[0537]** El 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo crudo anterior se disolvió en EtOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml). Gato Ghaffar-Parkins. (5 mg) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 4 h para producir 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida como isómero regioselectivo principal. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: m/z = 320,1; encontrado 320,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,15 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,64 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

15

20 **Paso 4:** (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida

20

25 **[0538]** Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida (3,5 mg, 0,011 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (5,0 mg, 0,011 mmol) y carbonato de cesio (12,92 mg, 0,040 mmol) se agitó en DMF (60,1 μl) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: m/z = 698,3; encontrado 698,3.

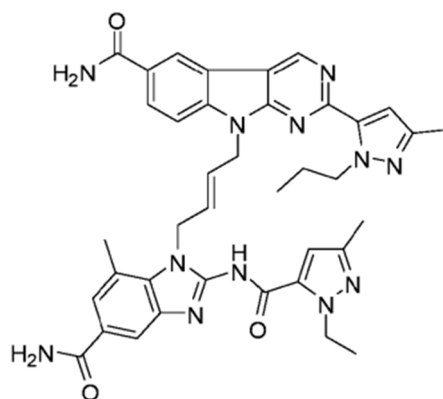
25

30 **Ejemplo 6. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

30

**[0539]**

35



40

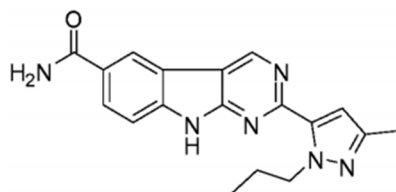
45

50 **Paso 1:** 2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida

50

**[0540]**

55



60

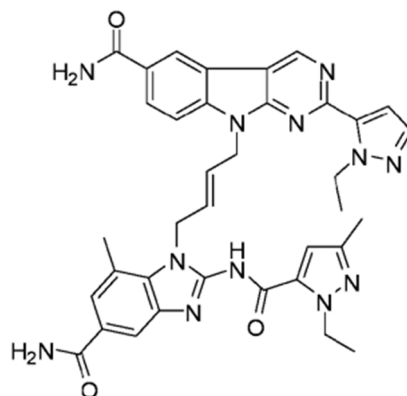
65 **[0541]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a descrito para el *Ejemplo 1*, Paso 11 con 3-metil-1-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Combi-Blocks, n° cat. FM-3989) reemplazando 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. CL-EM calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: m/z = 335,2; encontrado 335,2.

Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0542] Una mezcla de 2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (6,68 mg, 0,02 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Ejemplo 1, Paso 8; 9,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (14,32 mg, 0,044 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 713,3; encontrado 713,4.

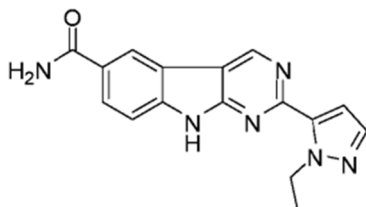
Ejemplo 7. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0543]



Paso 1: 2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0544]



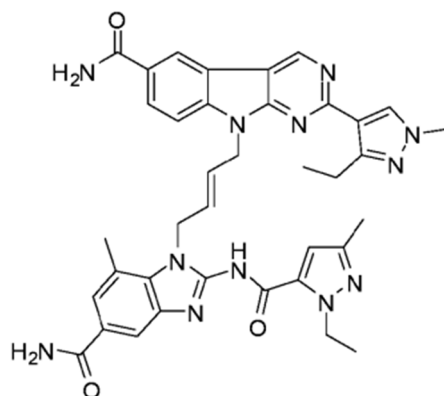
[0545] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1, Paso 11 con 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Combi-Blocks, N° de cat. PN-6476) en sustitución de 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. CL-EM calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 307,1; encontrado 307,1.

Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0546] Una mezcla de 2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (6,12 mg, 0,02 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Ejemplo 1, Paso 8; 9,18 mg, 0,02 mmol) y se agitó carbonato de cesio (14,32 mg, 0,044 mmol) en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 685,3; encontrado 685,4.

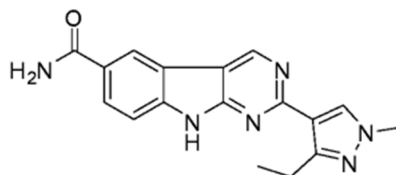
Ejemplo 8. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0547]



Paso 1: 2-(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0548]



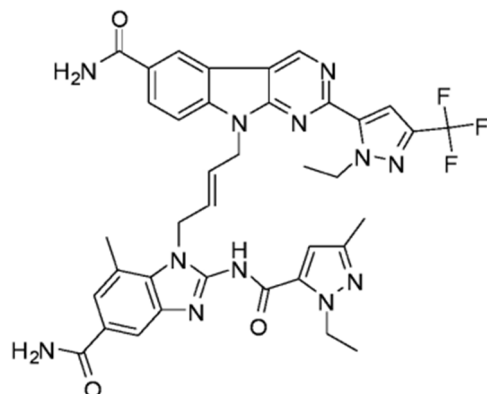
[0549] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 11 con 3-etil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (AstaTech, N° de cat. P17340) en sustitución de 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{17}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 321,1; encontrado 321,1.

Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0550] Una mezcla de 2-(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (6,4 mg, 0,02 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1*, Paso 8: 9,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (14,32 mg, 0,044 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{37}H_{39}N_{12}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 699,3; encontrado 699,4.

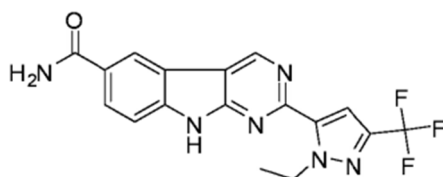
**Ejemplo 9. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

[0551]



Paso 1: 2-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0552]



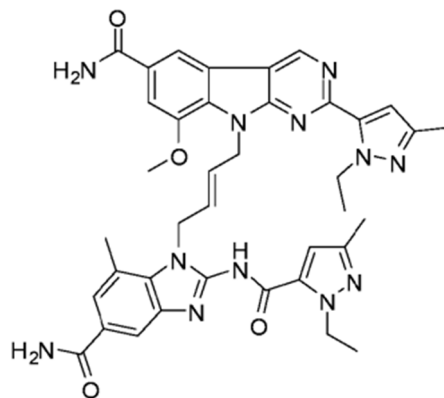
[0553] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 11 con 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol en sustitución de 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. CL-EM calculado para  $C_{17}H_{14}F_3N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 375,1; encontrado 375,1.

*Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

[0554] Una mezcla de 2-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (8,96 mg, 0,024 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1*, Paso 8: 11 mg, 0,024 mmol) y carbonato de cesio (17,2 mg, 0,053 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{37}H_{36}F_3N_{12}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 753,3; encontrado 753,4.

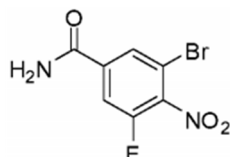
**Ejemplo 10. (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

[0555]



*Paso 1: 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzamida*

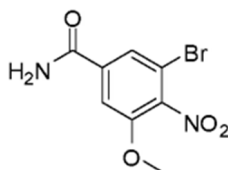
[0556]



[0557] 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (AstaTech, n° de catálogo AB9640: 5,0 g, 17,98 mmol) se agitó en hidróxido de amonio (44,1 ml, 1133 mmol) a temperatura ambiente durante 10 h. El sólido se filtró y se enjuagó con agua fría. El residuo sólido resultante se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro.

*Paso 2: 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida*

[0558]

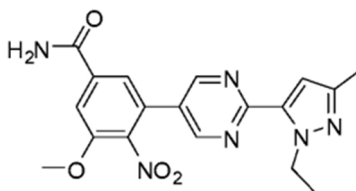


5

10 **[0559]** A una solución agitada de 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzamida (1,0 g, 3,80 mmol) en MeOH (19,01 ml) se añadió metóxido de sodio (1,232 g, 5,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM calculada para  $C_8H_8BrN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 275,0, 277,0; encontrado 275,0, 277,0.

15 **Paso 3: 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida**

**[0560]**



20

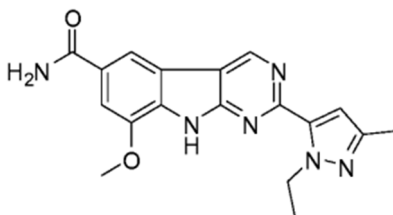
25

30 **[0561]** A una solución desgasificada de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (Combi-Blocks, nº cat. BB-5457: 82 mg, 0,52 mmol) y 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida (143 mg, 0,520 mmol) en dioxano (1733 ml) y agua (347 ml) se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno aducto de]paladio (II) diclorometano (25,5 mg, 0,031 mmol) y carbonato de sodio (110 mg, 1,040 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, 1-etil-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Enamine Ltd, nº cat. EN300-207291; 123,0 mg, 0,520 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otra hora. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción y la reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $C_{18}H_{19}N_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 383,1; encontrado 383,2.

35

**Paso 4: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirrido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

40 **[0562]**



45

50

55 **[0563]** Una mezcla de 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida (280,0 mg, 0,732 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (365 mg, 0,915 mmol) se disolvió en 1,2-diclorobenceno (2,4 ml). El vial se lavó con nitrógeno antes de calentarlo a 160 °C durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente al vacío, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 8 % en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para  $C_{18}H_{19}N_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 351,1; encontrado 351,1.

55

60 **Paso 5: (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirrido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

60

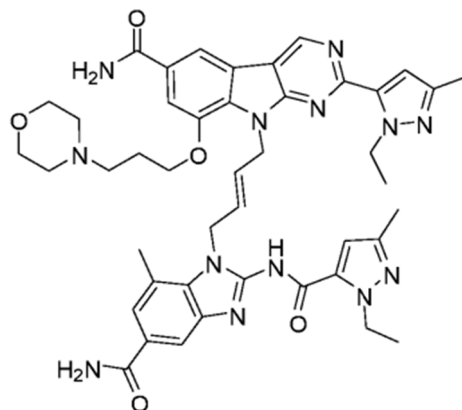
65 **[0564]** Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida (7,0 mg, 0,02 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1*, Paso 8; 9,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (14,32 mg, 0,044 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{38}H_{41}N_{12}O_4$  (M+H)<sup>+</sup>:

65

m/z = 729,3; encontrado 729,4.

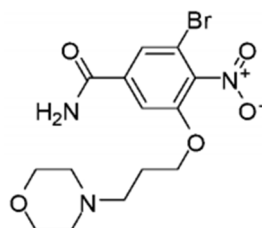
**Ejemplo 11. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

[0565]



*Paso 1: 3-bromo-5-(3-morfolinopropoxi)-4-nitrobenzamida*

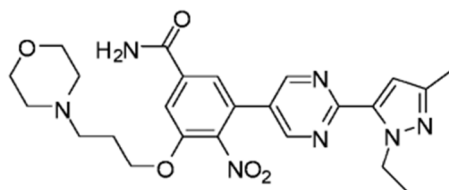
[0566]



[0567] A una solución agitada de 3-morfolinopropoxi-1-ol (Combi-Blocks, nº de cat. OR-5079: 0,121 g, 0,836 mmol) en THF (2,79 ml) se añadió hidruro de sodio (0,067 g, 1,673 mmol) de. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió a la solución de alcóxido de sodio 3-bromo-5-fluoro-4-nitrobenzamida (0,220 g, 0,836 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se extrajo con DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM calculada para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 388,0, 390,0; encontrado 388,1, 390,1.

*Paso 2: 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-(3-morfolinopropoxi)-4-nitrobenzamida*

[0568]



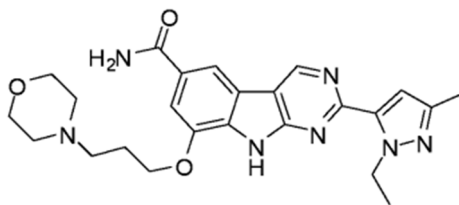
[0569] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con 3-bromo-5-(3-morfolinopropoxi)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 496,2; encontrado 496,3.

Paso 3: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0570]

5

10



15

[0571] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-(3-morfolinopropoxi)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidina-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{24}H_{30}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 464,2; encontrado 464,3.

20

Paso 4: (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

25

[0572] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (7,0 mg, 0,015 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1, Paso 8*; 6,94 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (10,82 mg, 0,033 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C. C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{44}H_{52}N_{13}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 842,4; encontrado 842,4.

30

**Ejemplo 12. (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

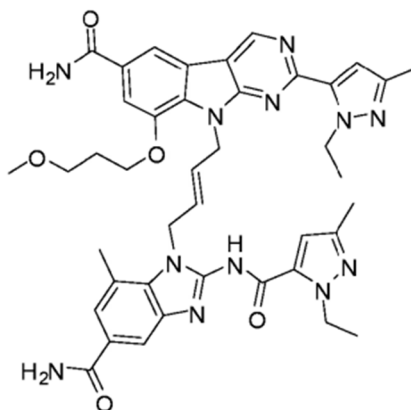
[0573]

35

40

45

50

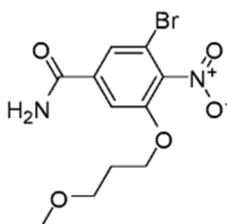


Paso 1: 3-bromo-5-(3-metoxipropoxi)-4-nitrobenzamida

[0574]

55

60

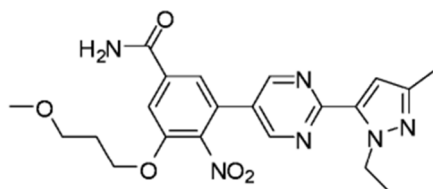


65

[0575] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11, Paso 1* con 3-metoxipropan-1-ol (Aldrich, n° cat. 38457) reemplazando 3-morfolinopropan-1-ol. CL-EM calculado para  $C_{11}H_{14}BrN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 333,0, 335,0; encontrado 333,0, 335,0.

Paso 2: 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-(3-metoxipropoxi)-4-nitrobenzamida

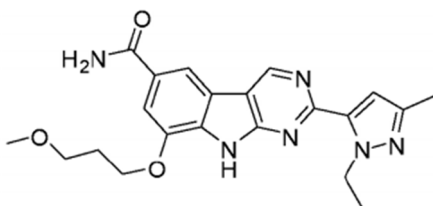
[0576]



[0577] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con 3-bromo-5-(3-metoxipropoxi)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{21}H_{25}N_6O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,2; encontrado 441,3.

Paso 3: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0578]



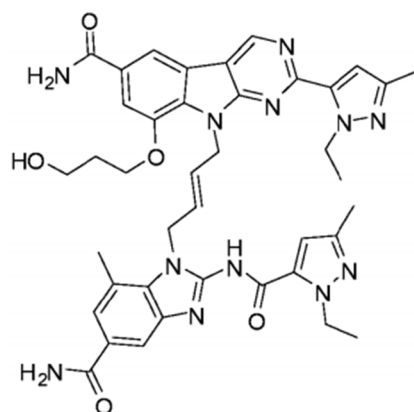
[0579] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-(3-metoxipropoxi)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{21}H_{25}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,2; encontrado 409,2.

Paso 4: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0580] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (7,0 mg, 0,015 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-Se agitó 7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1, Paso 8*: 6,94 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (10,82 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC - MS calculado para  $C_{41}H_{47}N_{12}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 787,4; encontrado 787,4.

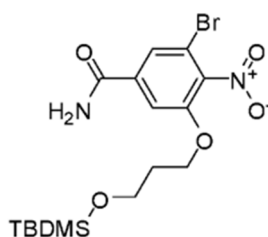
**Ejemplo 13. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-hidroxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

[0581]



Paso 1: 3-bromo-5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-nitrobenzamida

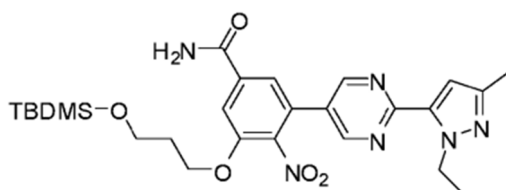
[0582]



[0583] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11, Paso 1* con 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol (Combi-Blocks, n° cat. QH-3826) reemplazando 3-morfolinopropan-1-ol. CL-EM calculada para  $C_{16}H_{26}BrN_2O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,1, 435,1; encontrado 433,2, 435,2.

Paso 2: 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-5-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida

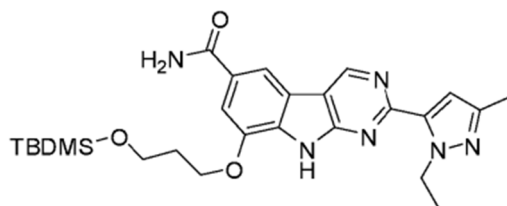
[0584]



[0585] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con 3-bromo-5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-nitrobenzamida reemplazando 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{26}H_{37}N_6O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 541,3; encontrado 541,3.

Paso 3: 8-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

[0586]



5

10 **[0587]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con 3-(3-(tercbutildimetilsililo)propoxi)-5-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{26}H_{37}N_6O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 509,3; encontrado 509,3.

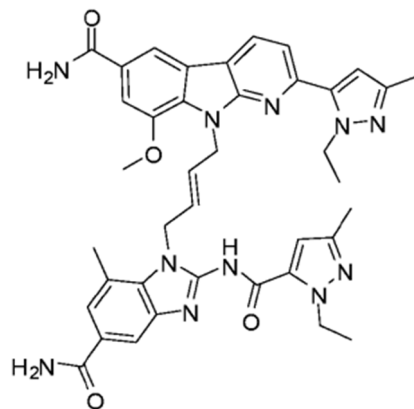
15 *Paso 4: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-hidroxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

20 **[0588]** Una mezcla de 28-(3-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (7,63 mg, 0,015 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (6,89 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (10,75 mg, 0,033 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. El alcohol primario fue desprotegido durante el proceso. De lo contrario, el grupo TBS podría eliminarse con la adición de 4 equivalentes de HCl (0,015 ml de HCl 4 M en dioxano), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{40}H_{45}N_{12}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 773,4; encontrado 773,4.

25

**Ejemplo 14. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida**

30 **[0589]**



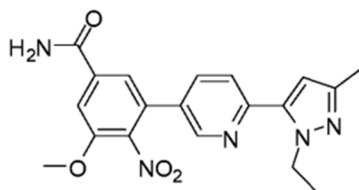
35

40

45

*Paso 1: 3-(6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida*

50 **[0590]**



55

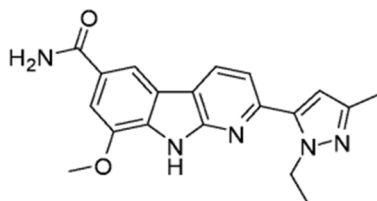
60

**[0591]** Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con 2-cloro 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en sustitución de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico. CL-EM calculado para  $C_{19}H_{20}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 382,1; encontrado 382,3.

65 *Paso 2: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida*

[0592]

5



10

[0593] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con 3-(6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida reemplazando 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. Se formaron dos isómeros. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{19}H_{20}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 350,2; encontrado 350,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,65 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

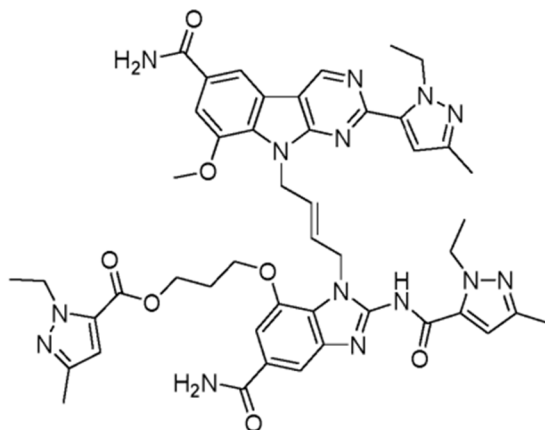
20 *Paso 3: (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida*

[0594] Una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida (7,0 mg, 0,02 mmol), (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (9,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (14,32 mg, 0,044 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{39}H_{42}N_{11}O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 728,3; encontrado 728,4.

30 **Ejemplo 15. (E)-3-((5-carbamoi-1-(4-(6-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato**

[0595]

35



40

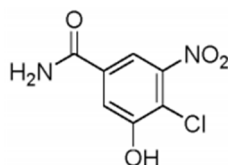
45

50

*Paso 1: 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida*

[0596]

55



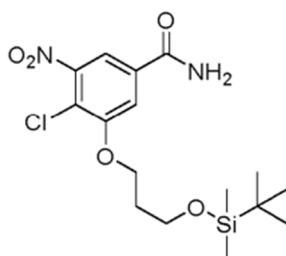
60

65 [0597] En un matraz de fondo redondo, 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (Astatech, n° cat. 97780: 1,0 g, 4,34 mmol) se disolvió en DCM. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota  $BBr_3$  1 M en DCM (13,01 ml, 13,01 mmol) y luego se

calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y luego se vertió en agua con hielo. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se enjuagó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco. CL-EM calculado para  $C_7H_6ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 217,0; encontrado 216,9.

5 *Paso 2: 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida*

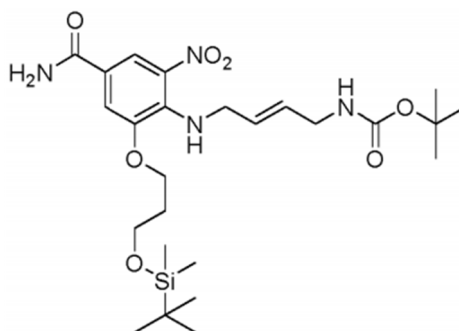
[0598]



10  
15  
20  
25  
[0599] A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (211,0 mg, 0,974 mmol) y se añadió carbonato de cesio (476 mg, 1,461 mmol) en DMF (3247 ml) (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Aldrich, n° cat. 429066: 271 ml, 1,169 mmol). A continuación, la reacción se selló y se calentó a 50 °C con agitación durante 12 h. Después de enfriar con un baño de hielo, el producto se trituró con agua fría, se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo. CL-EM calculada para  $C_{16}H_{26}ClN_2O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389,1; encontrado 389,1.

30 *Paso 3: terc-butil (E)-(4-((2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-ilo)carbamato*

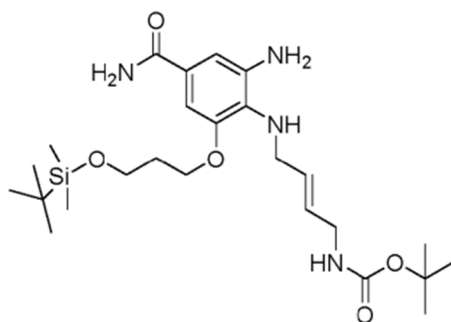
[0600]



35  
40  
45  
50  
[0601] A un vial se le añadió 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (1,004 g, 2,58 mmol), terc-butil (E)-(4-aminobut-2-en-1-ilo)carbamato (Ark Pharm, n° de catálogo AK308564: 0,481 g, 2,58 mmol), DMSO (12,91 ml) y DIPEA (2,254 ml, 12,91 mmol). La mezcla se selló, luego se calentó a 100 °C durante la noche con agitación. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con  $CHCl_3$ /IPA (3:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón. CL-EM calculado para  $C_{25}H_{43}N_4O_7Si$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 561,3; encontrado 561,3.

*Paso 4: terc-butil (E)-(4-((2-amino-6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-ilo)carbamato*

[0602]



5

10

15

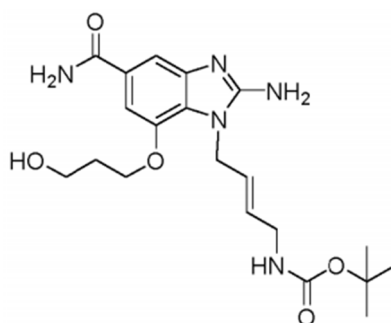
**[0603]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 3* con *tert-butil (E)-4-((2-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato* en sustitución de *tert-butil (E)-4-((4-carbamoil-2-metil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato*. CL-EM calculado para  $C_{25}H_{45}N_4O_5Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 509,3$ ; encontrado 509,3.

20

*Paso 5: tert-butil (E)-4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato*

**[0604]**

25



30

35

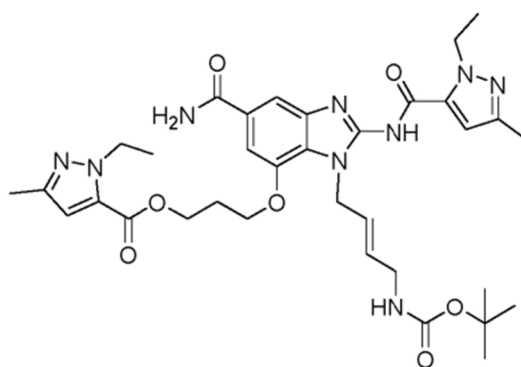
**[0605]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con *tert-butil (E)-4-((2-amino-6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato* en sustitución de *tert-butil (E)-4-((2-amino-4-carbamoil-6-metilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato*. CL-EM calculado para  $C_{20}H_{30}N_5O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 420,2$ ; encontrado 420,3.

40

*Paso 6: (E)-3-((1-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

45

**[0606]**



50

55

60

**[0607]** A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (Combi-Blocks, N° de cat. QB-0979: 0,336 g, 2,179 mmol) en DMF (4,95 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (0,911 g, 2,397 mmol) y DIPEA (0,951 ml, 5,45 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, luego una solución de *tert-butil (E)-4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)carbamato* (0,457 g, 1,089 mmol) en DMF (0,495 ml) y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 X 20 ml). Las capas

65

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 15 %/DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco. CL-EM calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 692,3; encontrado 692,4.

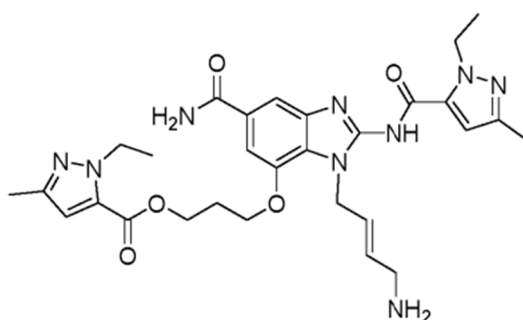
5 **Paso 7:** (E)-3-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato

[0608]

10

15

20



25 **[0609]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 6* con (E)-3-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución del terc-butil (E)-(4-(5)-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 592,3; encontrado 592,4.

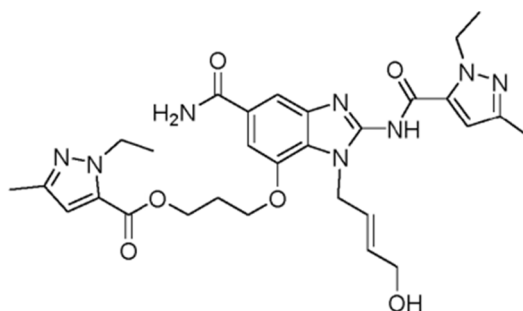
30 **Paso 8:** (E)-3-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato

[0610]

35

40

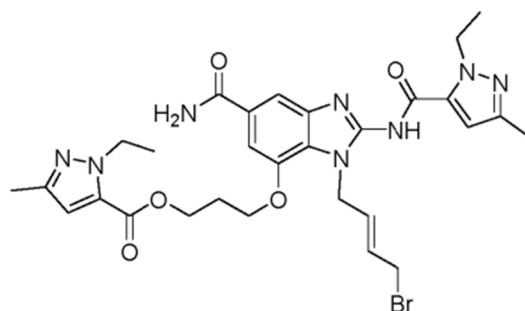
45



50 **[0611]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 7* con (E)-3-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 593,3; encontrado 593,4.

55 **Paso 9:** (E)-3-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato

[0612]



5

10

15

**[0613]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 8* con (E)-3-((5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución de (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-enil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{29}H_{36}BrN_8O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 655,2/ 657,2$ ; encontrado 655.3/657,3.

20

*Paso 10: (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

25

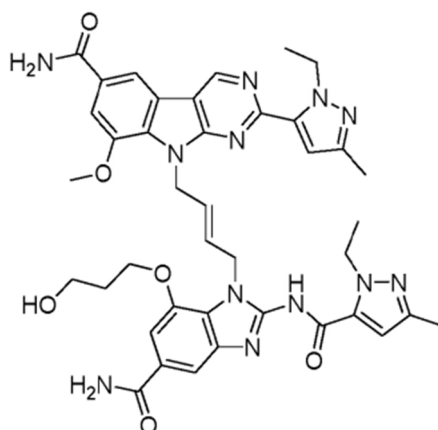
**[0614]** A una mezcla de (E)-3-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (24 mg, 0,037 mmol) y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 10, Paso 4*: 12,83 mg, 0,037 mmol) en DMF (366  $\mu$ l) se añadió DIPEA (19,18  $\mu$ l, 0,110 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió  $Cs_2CO_3$  (35,8 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron 180  $\mu$ l de la mezcla de reacción y se diluyeron con TFA/agua, luego se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{54}N_{14}O_7$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>:  $m/z = 463,2$ ; encontrado 463,3.

30

**Ejemplo 16. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

35

**[0615]**



40

45

50

55

**[0616]** A una mezcla de (E)-3-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (*Ejemplo 15, Paso 9*: 24 mg, 0,037 mmol) y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 10, Paso 4*: 12,83 mg, 0,037 mmol) se añadió en DMF (366  $\mu$ l) DIPEA (19,18  $\mu$ l, 0,110 mmol). Después de 20 min, se añadió  $Cs_2CO_3$  (35,8 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron 180  $\mu$ l de la mezcla de reacción y se purificaron para proporcionar el *Ejemplo 15*. A la mezcla de reacción restante se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (36,6  $\mu$ l, 0,037 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se diluyó con MeCN, TFA y luego con agua. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{40}H_{45}N_{12}O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 789,4$ ; encontrado 789,3.

60

65

**Ejemplo 17. (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-**

2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato

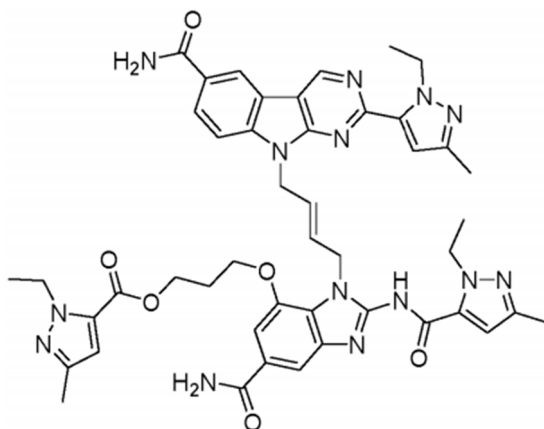
[0617]

5

10

15

20



25

[0618] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 10* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 1, Paso 11*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. Se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con TFA/agua, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{46}H_{51}N_{14}O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 895,4; encontrado 895,4.

30

**Ejemplo 18. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

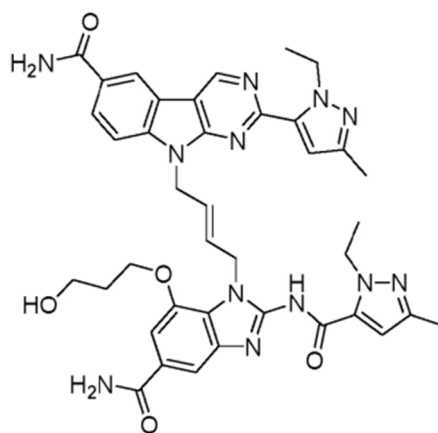
[0619]

35

40

45

50



55

[0620] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 16* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 1, Paso 11*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. La mezcla de reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{39}H_{43}N_{12}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 759,3; encontrado 759,3.

60

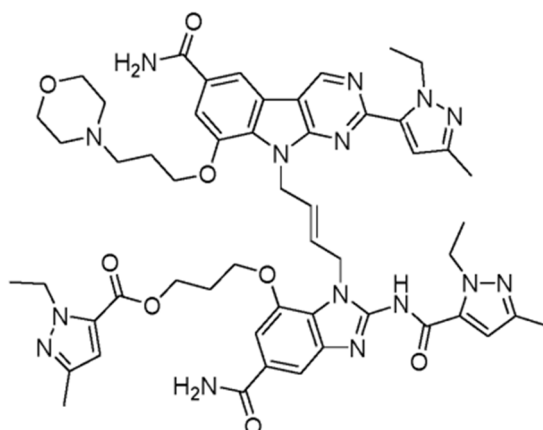
**Ejemplo 19. (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato**

[0621]

5

10

15



20

**[0622]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 10* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 11, Paso 3*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. Se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con TFA/agua, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{53}H_{65}N_{15}O_8$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 519,8; encontrado 519,9.

25

**Ejemplo 20. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

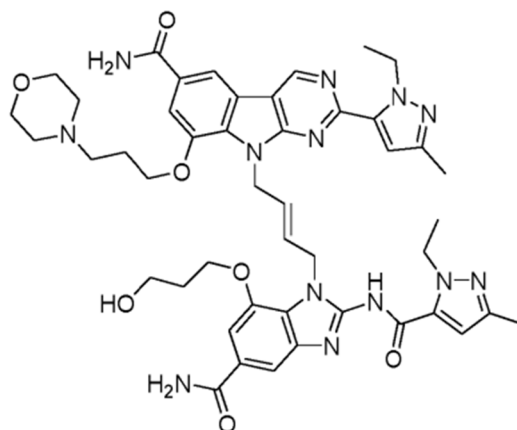
30

**[0623]**

35

40

45



50

**[0624]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 16* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 11, Paso 3*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. La mezcla de reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{46}H_{57}N_{13}O_7$  ( $M+H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 451,7; encontrado 451,8.

55

**Ejemplo 21. (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxi)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato**

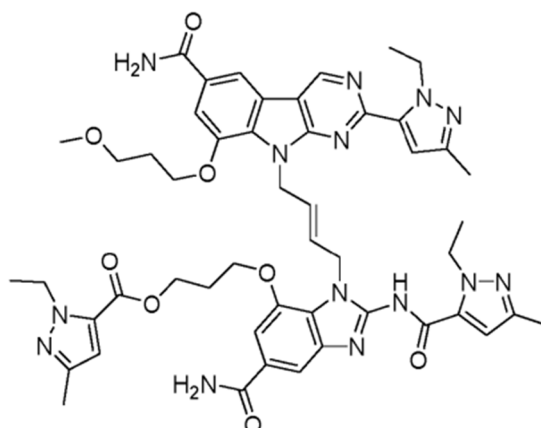
60

**[0625]**

5

10

15



20

**[0626]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 10* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 12, Paso 3*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. Se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con TFA/agua, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{50}H_{60}N_{14}O_8$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 492,2; encontrado 492,3.

25

**Ejemplo 22. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

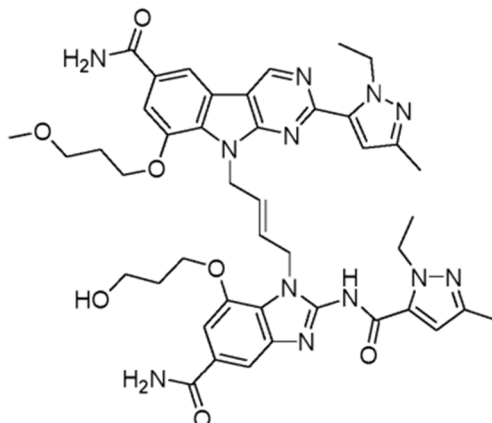
30

**[0627]**

35

40

45



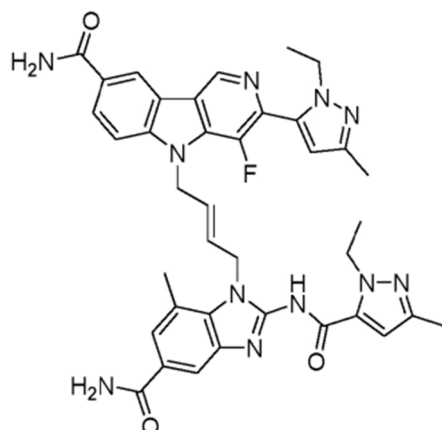
50

**[0628]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 16* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 12, Paso 3*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. La mezcla de reacción restante se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{43}H_{51}N_{12}O_7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 847,4; encontrado 847,4.

55

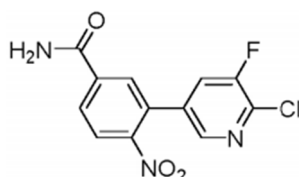
**Ejemplo 23. (E)-5-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida**

**[0629]**



Paso 1: 3-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobenzamida

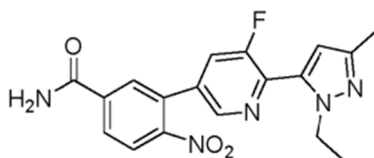
[0630]



[0631] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 9* con 2-cloro-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Astatech, nº de catálogo 33955) en sustitución del ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico. CL-EM calculada para  $C_{12}H_8ClFN_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 296,0$ ; encontrado 296,1.

Paso 2: 3-(6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobenzamida

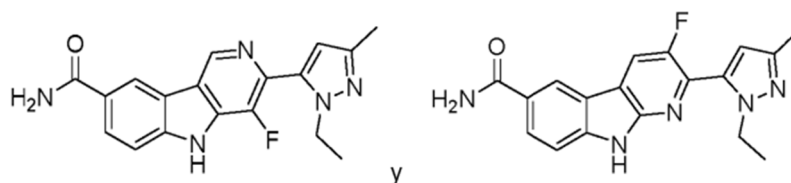
[0632]



[0633] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos como se describe para el *Ejemplo 1, Paso 11* con 3-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobenzamida reemplazando 2-cloro-9H-pirrido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculada para  $C_{18}H_{17}FN_5O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 370,1$ ; encontrado 370,1.

Paso 3: 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida

[0634]



[0635] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 10* con 3-(6-

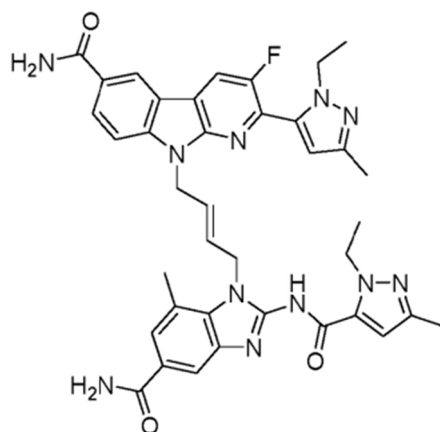
(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)-4-nitrobenzamida reemplazando 3-(2-cloropirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (MeOH al 15 %/DCM) con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida eluyendo primero (producto principal) y 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida eluyendo en segundo lugar (producto secundario). CL-EM calculada para  $C_{18}H_{17}FN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 338,1; encontrado 338,2. Producto principal: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Producto secundario: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Paso 4:** (E)-5-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida

**[0636]** A una mezcla de (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida (*Ejemplo 1, Paso 8:* 10 mg, 0,022 mmol) y 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (7,34 mg, 0,022 mmol) en DMF (218 ml) se añadió DIPEA (11,41 ml, 0,065 mmol). Después de 20 min, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,28 mg, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. CL-EM calculada para  $C_{38}H_{39}FN_{11}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 716,3; encontrado 716,3.

**Ejemplo 24.** (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida

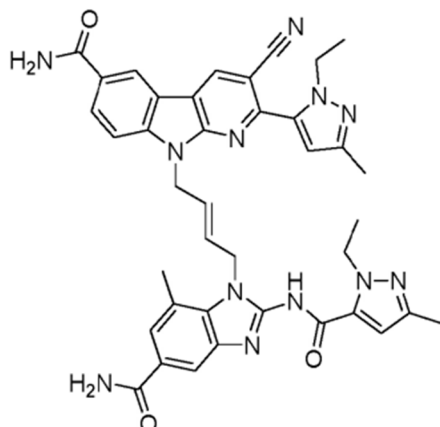
**[0637]**



**[0638]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 23, Paso 4* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 23, Paso 3*) reemplazando 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida. CL-EM calculada para  $C_{38}H_{39}FN_{11}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 716,3; encontrado 716,3.

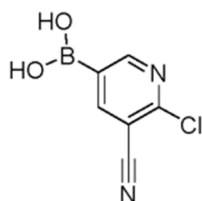
**Ejemplo 25.** (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida

**[0639]**



Paso 1: Ácido (6-cloro-5-cianopiridin-3-il)borónico

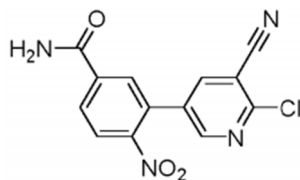
[0640]



[0641] A un vial se le añadió 5-bromo-2-cloronicotinonitrilo (Aldrich, nº cat. 759716: 0,500 g, 2,299 mmol), bis(pinacolato) diboro (0,701 g, 2,76 mmol), acetato de potasio (0,564 g, 5,75 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,188 g, 0,230 mmol), 1,4- dioxano (5,75 ml) y una barra agitadora. La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 2 min, luego se selló y se calentó a 110 °C durante 1 h con agitación. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se purificó mediante cromatografía flash (MeOH al 5 %/DCM). CL-EM calculado para  $C_6H_5BClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 183,0; encontrado 183,0.

Paso 2: 3-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-4-nitrobenzamida

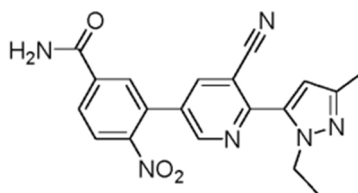
[0642]



[0643] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 9* con ácido (6-cloro-5-cianopiridin-3-il)borónico en sustitución del ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico. CL-EM calculada para  $C_{13}H_8ClN_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 303,0; encontrado 302,8.

Paso 3: 3-(5-ciano-6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-4-nitrobenzamida

[0644]



5

10

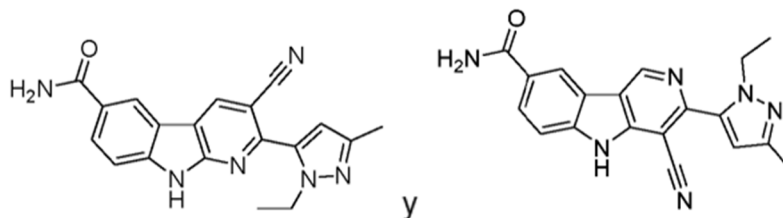
**[0645]** Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 11 con 3-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-4-nitrobenzamida reemplazando 2-cloro-9H-pirido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{19}H_{17}N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 377,1$ ; encontrado 377,1.

15

*Paso 4: 3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida y 4-ciano-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida*

**[0646]**

20



25

30

**[0647]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 10 con 3-(5-ciano-6-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-4-nitrobenzamida en sustitución de 3-(2-cloropirimidin-5-il)-4-nitrobenzamida. Después de enfriar a *ta*, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (MeOH al 15 %/DCM) con 3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida eluyendo primero (producto principal) y 4-ciano-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida eluyendo en segundo lugar (producto secundario). CL-EM calculado para  $C_{19}H_{17}N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 345,1$ ; encontrado 345,2.

35

*Paso 5: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida*

40

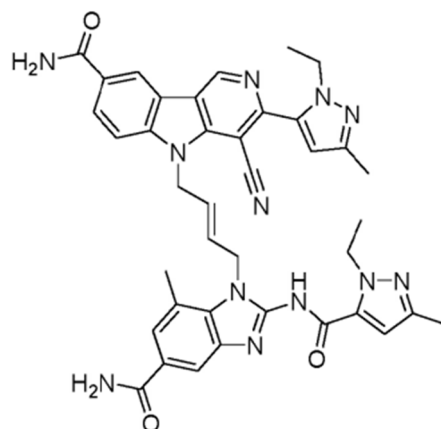
**[0648]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 23*, Paso 4 con 3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida en sustitución de 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  12,82 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,84 (dt,  $J = 15,6, 4,8$  Hz, 1H), 5,55 (dt,  $J = 15,6, 5,4$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,91 (brs, 2H), 4,46 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,11 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,17 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H). CL-EM calculado para  $C_{39}H_{39}N_{12}O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 723,3$ ; encontrado 723,3.

45

**Ejemplo 26. (E)-5-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-4-ciano-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida**

50

**[0649]**



[0650] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 23, Paso 4* con 4-ciano-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (*Ejemplo 25, Paso 4*) reemplazando 3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{39}H_{39}N_{12}O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 723,3; encontrado 723,3.

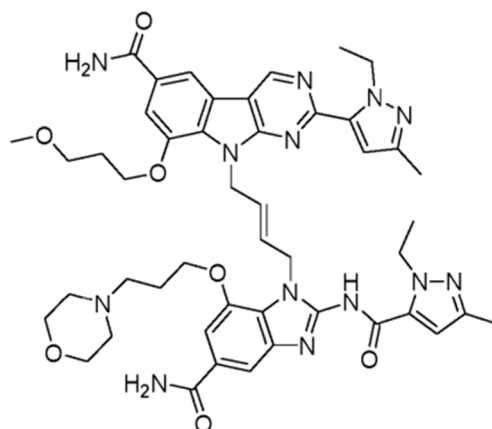
20

**Ejemplo 27. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

25

[0651]

30

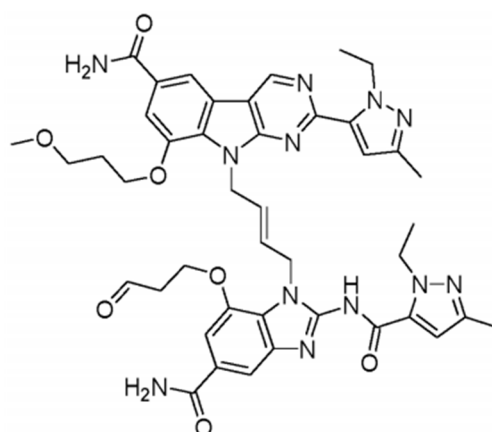


*Paso 1: (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-oxopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

50

[0652]

55



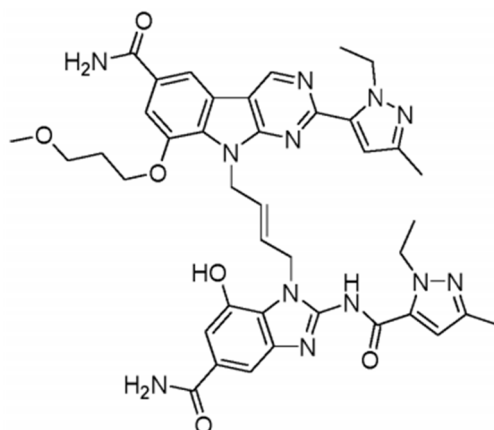
**[0653]** A un vial se añadió (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 22*: 0,025 g, 0,030 mmol), DMF (0,295 ml) y una barra agitadora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron DMP (0,025 g, 0,059 mmol) y agua (4,25 ml, 0,236 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta ta, agitando durante la noche. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron hielo y bicarbonato de sodio, seguido de tiosulfato de sodio acuoso saturado. La reacción se extrajo con cloroformo/ipa (3: 1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM calculado para C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>N<sub>12</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 845,4; encontrado 845,3.

**Paso 2:** (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

**[0654]** A un vial se le añadió (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-oxopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (0,025 g, 0,030 mmol), DMF (0,592 ml), DIPEA (0,016 ml, 0,089 mmol), y morfolina (7,73 µl, 0,089 mmol). Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (5,58 mg, 0,089 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>47</sub>H<sub>59</sub>N<sub>13</sub>O<sub>7</sub> (M+2H)<sup>2+</sup>: m/z = 458,7; encontrado 458,7.

**Ejemplo 28.** (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

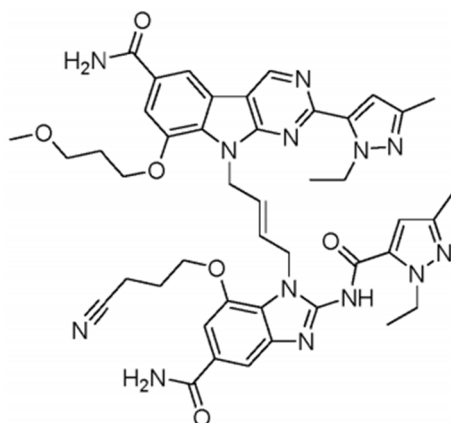
**[0655]**



**[0656]** Este compuesto se preparó como un subproducto del *Ejemplo 27, Paso 2*, donde en (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-oxopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida sufre una reacción retro-Michael. La reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 12,67 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,85 - 5,68 (m, 1H), 5,27 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,44 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (tt, J = 6,3, 6,3 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM calculado para C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>N<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 789,4; encontrado 789,3.

**Ejemplo 29.** (E)-9-(4-(5-carbamoil-7-(3-cianopropoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

**[0657]**

5  
10  
15

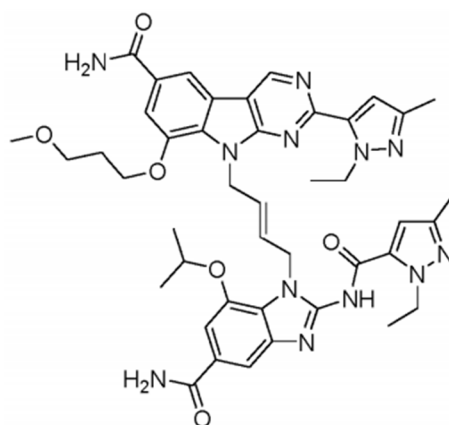
**[0658]** A un vial se le añadió (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 28*: 1,9 mg, 2,409  $\mu\text{mol}$ ), DMF (0,241 ml), carbonato de cesio (1,726 mg, 5,30  $\mu\text{mol}$ ), 4-bromobutanonitrilo (Combi-Blocks, n° cat. QE-2324: 0,239  $\mu\text{l}$ , 2,409  $\mu\text{mol}$ ) y una barra agitadora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se calentó a 50 °C durante 10 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_{13}\text{O}_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 856,4; encontrado 856,4.

20  
25

**Ejemplo 30. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

**[0659]**

30

35  
40  
45

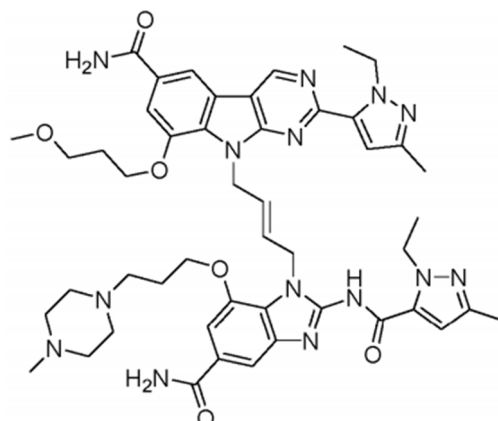
**[0660]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 29* con 2-bromopropano (Aldrich, N° de cat. B78114) en sustitución de 4-bromobutanonitrilo. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_{12}\text{O}_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 831,4; encontrado 831,3.

50

**Ejemplo 31. (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-ilo))propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

55

**[0661]**



5

10

15

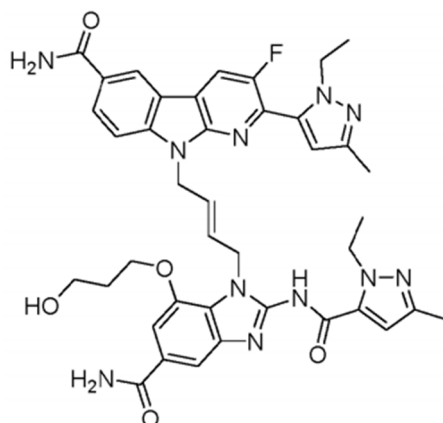
**[0662]** Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 27, Paso 2* con 1-metilpiperazina (Aldrich, n.º de cat. 130001) reemplazando a la morfolina. La reacción se diluyó con MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{62}N_{14}O_6$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 465,2; encontrado 465,5.

20

25

**Ejemplo 32. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida**

**[0663]**



30

35

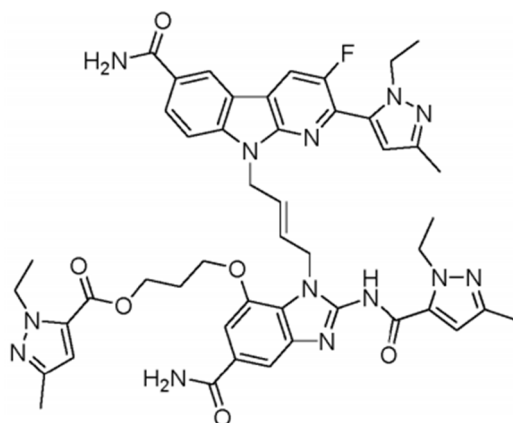
40

45

*Paso 1: (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

50

**[0664]**



5

10

15

**[0665]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 10* con 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido [2,3-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 23, Paso 3*) reemplazando 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculada para  $C_{47}H_{52}FN_{13}O_6$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>:  $m/z = 456,7$ ; encontrado 457,0.

20

25

*Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida*

30

**[0666]** A una solución de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (15,3 mg, 0,017 mmol) en DMF (0,168 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (0,0336 ml, 0,034 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN y agua, y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculada para  $C_{40}H_{43}FN_{11}O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 776,3$ ; encontrado 776,3.

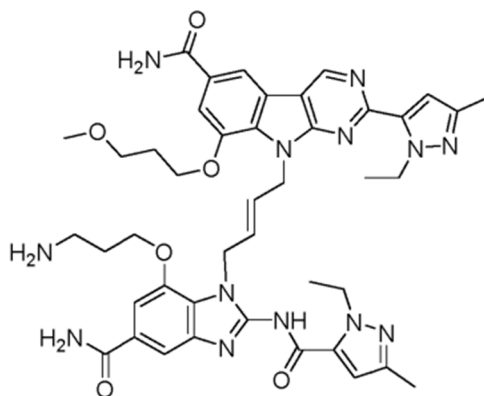
35

**Ejemplo 33. (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

40

**[0667]**

45

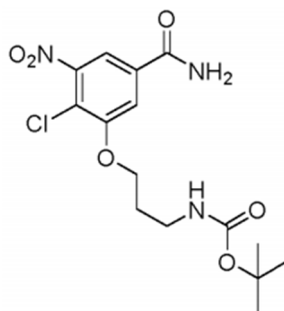


50

55

*Paso 1: terc-butil (3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)carbamato*

**[0668]**



5

10

15

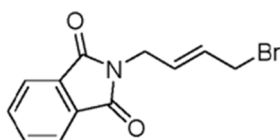
**[0669]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 2* con terc-butil (3-bromopropil)carbamato (Aldrich, n° cat. 17356) reemplazando (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano. CL-EM calculado para  $C_{11}H_{13}ClN_3O_6$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>: m/z = 318,0; encontrado 318,0.

*Paso 2: (E)-2-(4-bromobut-2-en-1-yl)isoindolin-1,3-diona*

20

**[0670]**

25



30

**[0671]** Una solución de (E)-1,4-dibromobut-2-eno (Aldrich, n° cat. D39207: 23,10 g, 108 mmol) y carbonato de potasio (16,42 g, 119 mmol) en DMF (50,0 ml) a temperatura ambiente se trató con ftalimida, sal de potasio (Aldrich, n° cat. 160385: 10 g, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con tampón PBS (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de acetato de etilo/hexanos). CLEM calculado para  $C_{12}H_{11}BrNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 280,0/282,0; encontrado 280,1/282,1.

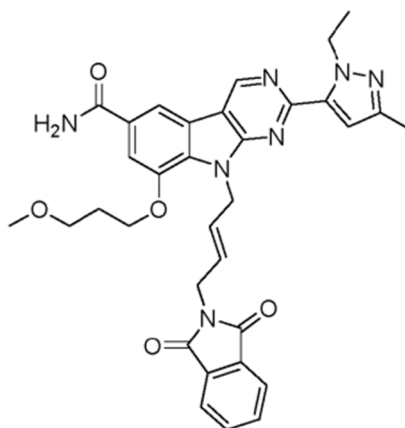
35

40

*Paso 3: (E)-9-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-yl)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

**[0672]**

45



50

55

60

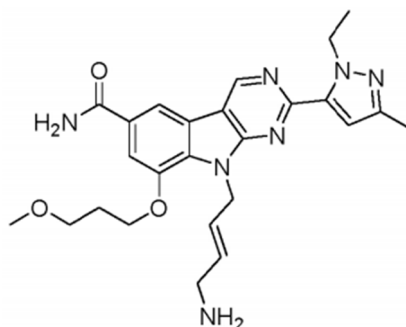
65

**[0673]** A una solución de (E)-2-(4-bromobut-2-en-1-yl)isoindofina-1,3-diona (0,034 g, 0,122 mmol) y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-yl)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 12, Paso 3*: 0,05 g, 0,122 mmol) en DMF (0,769 ml) se añadió DIPEA (0,064 ml, 0,367 mmol) y carbonato de cesio (0,120 g, 0,367 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar con un baño de hielo, se añadió agua y la reacción se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA 3:1. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se purificaron por

cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. CL-EM calculada para  $C_{33}H_{34}N_7O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 608,3; encontrado 608,3.

Paso 4: (E)-9-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida

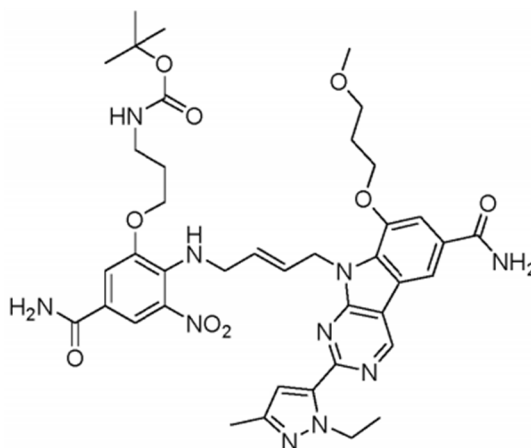
[0674]



[0675] A una solución de (E)-9-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (0,036 g, 0,059 mmol) en etanol (0,846 ml) a temperatura ambiente se añadió monohidrato de hidrazina (0,029 ml, 0,592 mmol). Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, luego se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía flash (NH<sub>4</sub>OH al 6 % en metanol). CL-EM calculado para  $C_{25}H_{32}N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; encontrado 478,3.

Paso 5: *terc-butil* (E)-(3-(5-carbamoil-2-((4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)carbamato

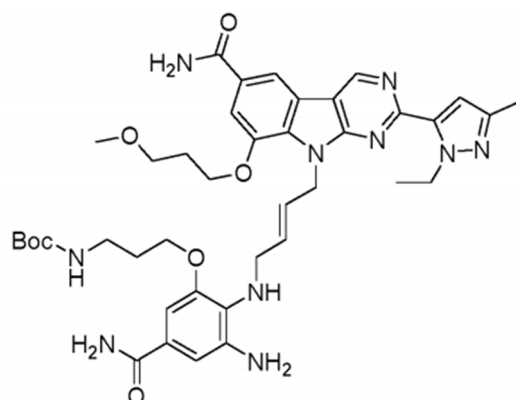
[0676]



[0677] A un vial se le añadió (3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)carbamato de *terc-butilo* (0,121 g, 0,324 mmol), (E)-9-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (0,155 g, 0,324 mmol), EtOH (1,619 ml) y DIPEA (0,283 ml, 1,619 mmol). La mezcla se selló, luego se calentó a 120 °C durante la noche con agitación. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 15 %/DCM). CL-EM calculado para  $C_{40}H_{51}N_{10}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 815,4; encontrado 815,5.

Paso 6: *terc-butil* (E)-(3-(3-amino-5-carbamoil-2-((4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)amino)fenoxi)propil)carbamato

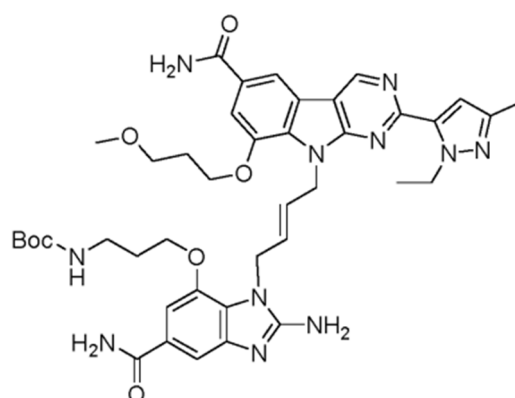
[0678]



[0679] A un vial se añadió una barra de agitación, terc-butil (E)-3-(5-carbamoil-2-((4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)carbamato (0,040 g, 0,049 mmol), cloruro de amonio (0,018 g, 0,344 mmol) y zinc (0,022 g, 0,344 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (0,736 ml) y agua (0,245 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla resultante se filtró y se extrajo con  $\text{CHCl}_3/\text{IPA}$  (3:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 785,4; encontrado 785,5.

25 *Paso 7: terc-butil (E)-3-((2-amino-5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato*

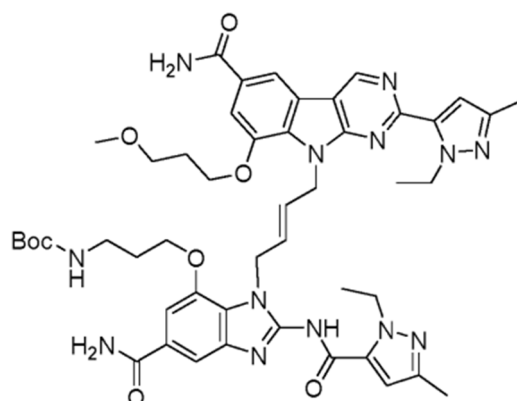
[0680]



[0681] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con terc-butil (E)-3-(3-amino-5-carbamoil-2-((4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)amino)fenoxi)propil)carbamato en sustitución de terc-butil (E)-4-((2-amino-4-carbamoil-6-metilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculada para  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_{11}\text{O}_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 810,4; encontrado 810,4.

50 *Paso 8: terc-butil (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato*

55 [0682]



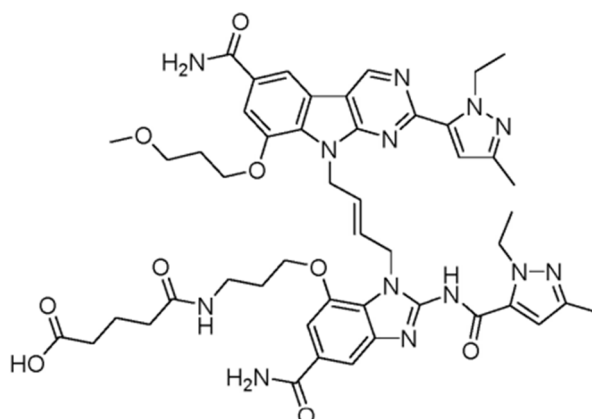
**[0683]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 6* con *tert*-butil (E)-3-((2-amino-5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato en sustitución de *tert*-butilo (E)-4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{60}N_{13}O_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 946,5$ ; encontrado 946,6.

*Paso 9: (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,-5-b]indol-6-carboxamida*

**[0684]** A una solución de *tert*-butil (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato (0,050 g, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (0,528 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,132 ml, 0,528 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se diluyó con MeCN/agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{43}H_{52}N_{13}O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 846,4$ ; encontrado 846,4.

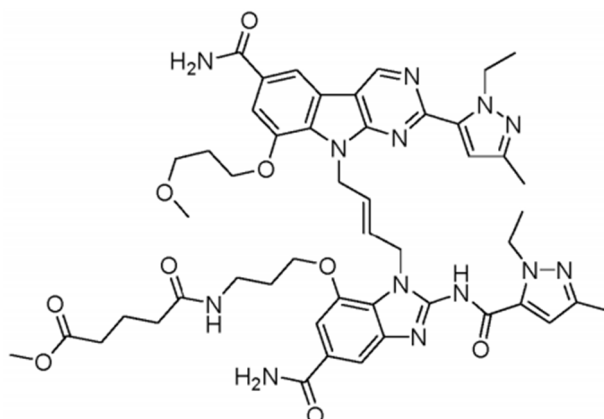
**Ejemplo 34. Ácido (E)-5-((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoico**

**[0685]**



*Paso 1: metil (E)-5-((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato*

**[0686]**

5  
10  
15

**[0687]** En un vial de 1 dram, (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (6 mg, 7,09 mmol) se disolvió en DMF (709  $\mu$ l). Se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción glutarato de monometilo (Aldrich, nº de cat. M47353: 2,67  $\mu$ l, 0,021 mmol), DIPEA (3,72  $\mu$ l, 0,021 mmol) y BOP (9,41 mg, 0,021 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{60}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 974,5; encontrado 974,6.

25 *Paso 2: Ácido (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoico*

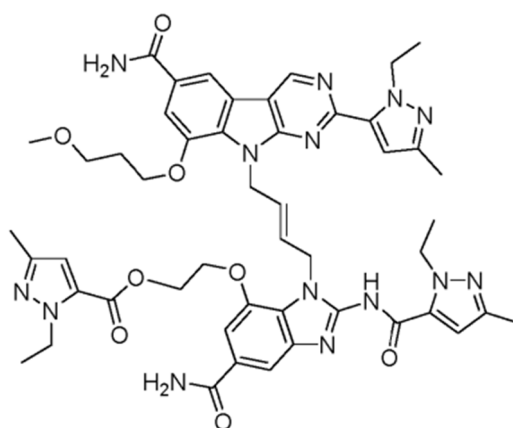
**[0688]** En un vial de 1 dram, metil (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato (6,91 mg, 7,09  $\mu$ mol) se disolvió en THF (0,140 ml), MeOH (0,071  $\mu$ l) y LiOH 2,0 N (70,9  $\mu$ l, 0,142 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego la reacción se diluyó en MeCN/agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  12,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,74 - 5,68 (m, 1H), 5,27 - 5,24 (m, 2H), 4,89 - 4,87 (m, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,31 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,78 (dt, J = 12,3, 6,4 Hz, 2H), 1,63 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM calculado para  $C_{48}H_{59}N_{13}O_9$  (M+2H)<sup>2+</sup>: m/z = 480,7; encontrado 480,9.

40

**Ejemplo 35. (E)-2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato**

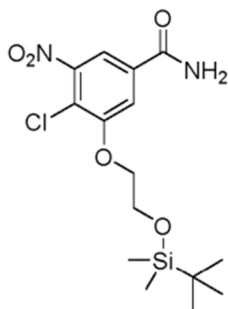
45

**[0689]**

50  
55  
60

65 *Paso 1: 3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida*

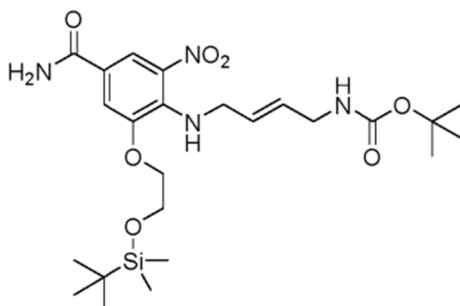
[0690]



[0691] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 2* con (2-bromoetoxi)(terc-butildimetilsilil)oxi (Aldrich, nº cat. 428426) reemplazando (3-bromopropoxi)(terc-butildimetilsilil)oxi. CL-EM calculado para  $C_{15}H_{24}ClN_2O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 375,1; encontrado 375,3.

*Paso 2: terc-butil (E)-(4-((2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato*

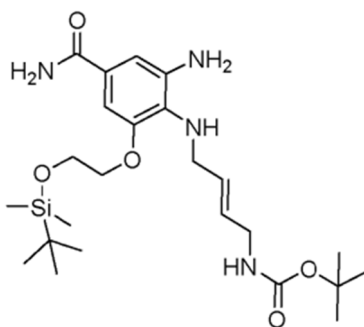
[0692]



[0693] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 3* con 3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida en sustitución de 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida. CL-EM calculada para  $C_{24}H_{40}N_4NaO_7Si$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 547,3; encontrado 547,3.

*Paso 3: terc-butil (E)-(4-((2-amino-6-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-ilo)carbamato*

[0694]



[0695] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 3* con terc-butil (E)-(4-((2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato en sustitución de (E)-(4-((4-carbamoil-2-metil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{24}H_{43}N_4O_5Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 495,3; encontrado 495,4.

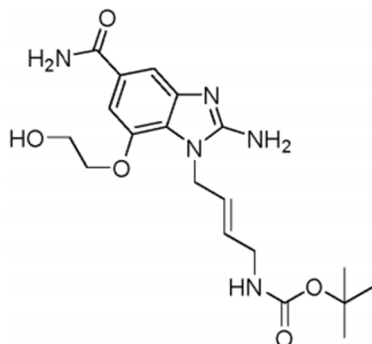
*Paso 4: terc-butil (E)-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato*

[0696]

5

10

15



20 **[0697]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con terc-butil (E)-(4-((2-amino-6-(2-((tertbutildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-carbamoyl)fenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato en sustitución del (E)-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metilfenil)amino)butilo de terc-butilo-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{19}H_{28}N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 406,2; encontrado 406,2.

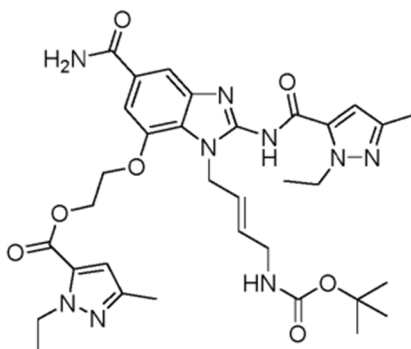
25 *Paso 5: (E)-2-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

[0698]

30

35

40



45 **[0699]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 6* con terc-butil (E)-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato que reemplaza al terc-butilo (E)-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{33}H_{44}N_9O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 678,3; encontrado 678,4.

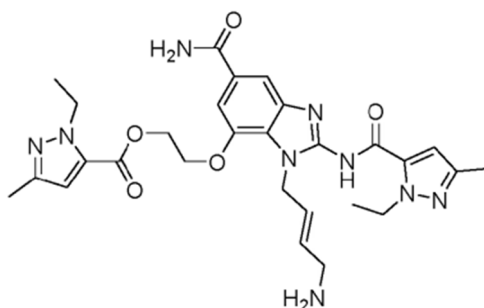
50 *Paso 6: (E)-2-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

[0700]

55

60

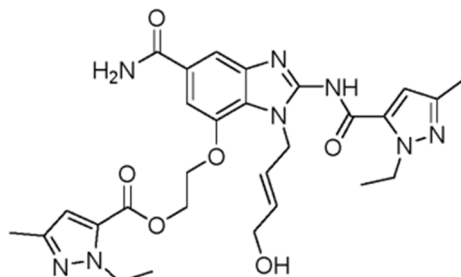
65



5 **[0701]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 6* con (E)-2-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución de terc-butil (E)-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{36}N_9O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 578,3; encontrado 578,2.

*Paso 7: (E)-2-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

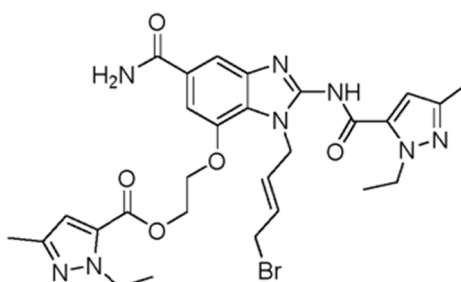
10 **[0702]**



25 **[0703]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 7* con (E)-2-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en sustitución de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{35}N_8O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 579,3; encontrado 579,3.

*Paso 8: (E)-2-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

35 **[0704]**



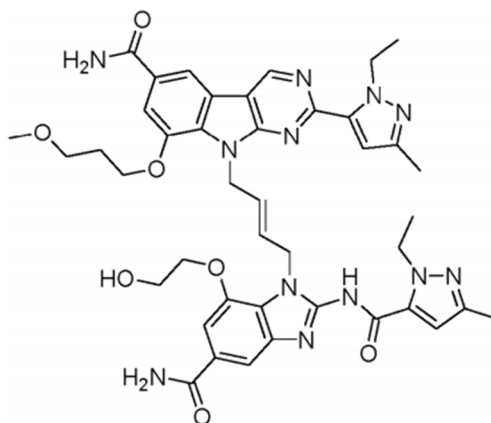
50 **[0705]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 8* con (E)-2-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato reemplazando (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{34}BrN_8O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 641,2/ 643,2; encontrado 641.3/643,3.

55 *Paso 9: (E)-2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

60 **[0706]** A una mezcla de (E)-2-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (120 mg, 0,187 mmol) y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (76 mg, 0,187 mmol) en DMF (1871 ml) se añadió DIPEA (98 ml, 0,561 mmol). Después de 5 min, se añadió  $Cs_2CO_3$  (183 mg, 0,561 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con TFA/agua, luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{57}N_{14}O_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 969,4; encontrado 969,4.

**Ejemplo 36. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxi)etoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

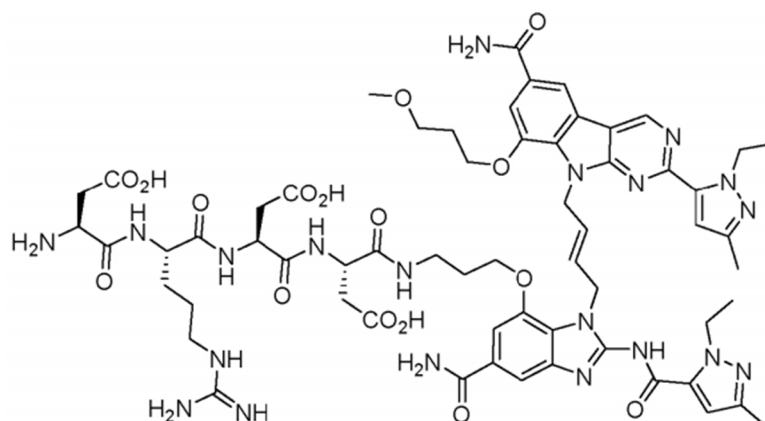
[0707]



[0708] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 32, Paso 2* con (E)-2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (*Ejemplo 35, Paso 9*) reemplazando (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etilo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  12,77 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,75 - 5,67 (m, 1H), 5,26 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,90 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,61 (dd,  $J = 14,1, 7,0$  Hz, 2H), 4,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,15 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 3H), 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). LC-MS calculado para  $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_{12}\text{O}_7$  (M+H) $^+$ : m/z = 833,4; encontrado 833,4.

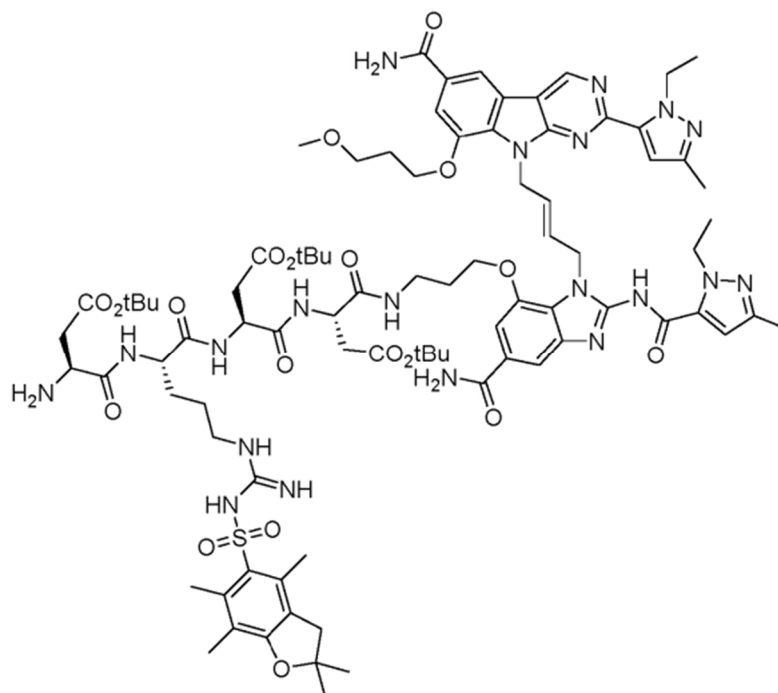
**Ejemplo 37. Ácido (6S,9S,12S,15S)-15-amino-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etilo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-6,9-bis(carboximetil)-12-(3-guanidinopropil)-5,8,11,14-tetraoxo-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oico**

[0709]



*Paso 1: terc-butil (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato*

[0710]

5  
10  
15  
20  
2530  
35

**[0711]** En un vial de 1 dram, (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 33, Paso 9*: 37 mg, 0,044 mmol) se disolvió en DMF (875 ml). Fmoc-Asp(OtBu)-Arg(Pbf)-Asp(OtBu)-Asp(OtBu)-OH (Peptides International, N° de cat. PCS-33379-PI: 73,5 mg, 0,066 mmol), DIPEA (38,2 ml, 0,219 mmol) y BOP (38,7 mg, 0,087 mmol) se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 15 min, se añadió piperidina (0,1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC prepH (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{86}H_{120}N_{20}O_{19}S$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 884,4; encontrado 884,5.

40

*Paso 2: Ácido (6S, 9S, 12S, 15S)-15-amino-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-6,9-bis(carboximetil)-12-(3-guanidinopropil)-5,8,11,14-tetraoxo-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oico*

45  
50  
55

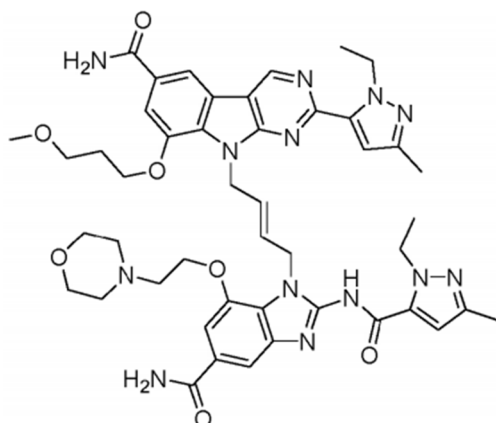
**[0712]** Terc-butil (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato (5 mg, 2,83 mmol) se agitó en TFA (0,5 ml) durante 5 min. La reacción se diluyó con MeCN y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,18 - 8,06 (sobrevrlp m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,52 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 4,43 (sobrevrlp m, 4H), 4,27 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,31 (dd, J = 6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 - 3,00 (sobrevrlp m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 17,8, 3,3 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (sobrevrlp m, 2H), 2,567 - 2,50 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 4H), 1,33 - 1,24 (m, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H). LC-MS calculada para  $C_{61}H_{80}N_{20}O_{16}$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 674,3; encontrado 674,5.

60

**Ejemplo 38. (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-morfolinoetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida**

**[0713]**

5



10

15

**[0714]** A un vial se le añadió (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 36*: 0,003 g, 3,60  $\mu\text{mol}$ ), DMF (0,360 ml) y una barra de agitación. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron DMP (3,06 mg, 7,20  $\mu\text{mol}$ ) y agua (0,519  $\mu\text{l}$ , 0,029 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante la noche. A esta mezcla se le añadió luego morfolina (0,941  $\mu\text{l}$ , 10,81  $\mu\text{mol}$ ), ácido acético (3,09  $\mu\text{l}$ , 0,054 mmol), luego cianoborohidruro de sodio (0,453 mg, 7,20  $\mu\text{mol}$ ). Después de agitar durante 15 min, la reacción se diluyó con agua/MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_{13}\text{O}_7$  ( $\text{M}+2\text{H}$ )<sup>2+</sup>: m/z = 451,7; encontrado 451,7.

20

25

**Ejemplo 39. Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoi-1-(4-(6-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoi)oxi)propanoico**

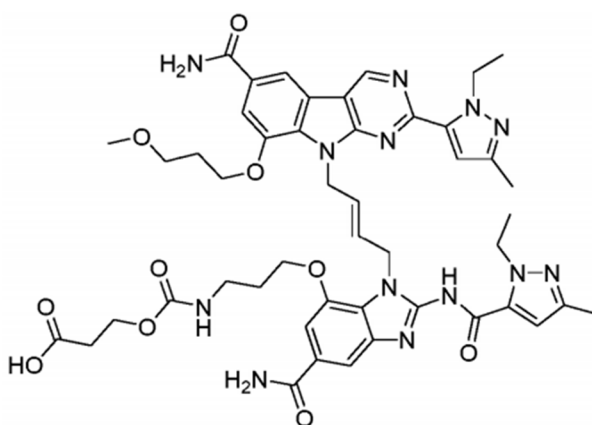
30

**[0715]**

35

40

45



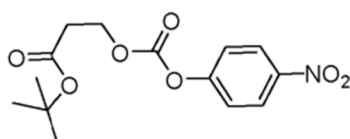
50

*Paso 1: Terc-butil 3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)propanoato*

**[0716]**

55

60



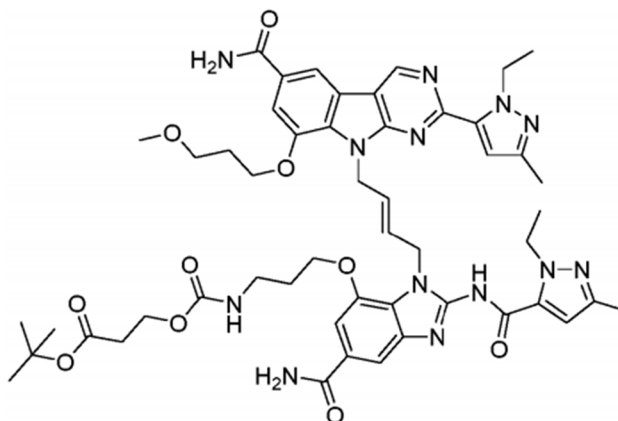
**[0717]** A una solución de terc-butil 3-hidroxiopropanoato (Aldrich, nº cat. 90218: 0,247 g, 1,69 mmol) y N-metilmorfolina (0,539 ml, 4,90 mmol) en THF seco (8,5 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (Aldrich, nº cat. 160210: 0,681 g, 3,38 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se eliminó el disolvente. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexanos 1:8) para proporcionar el producto deseado como un aceite. CL-EM calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_7$

65

(M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 334,1; encontrado 334,0.

Paso 2: *terc-butil (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)propanoato*

[0718]



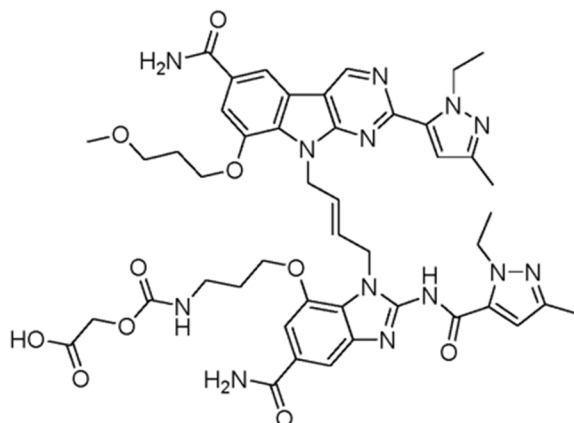
[0719] A una solución de (E)-9-(4-(7)-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 33, Paso 9*: 0,015 g, 0,018 mmol) en DMF (0,177 ml) se añadió DIPEA (9,29  $\mu$ l, 0,053 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió 3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)propanoato de *terc-butilo* (5,52 mg, 0,018 mmol) y la mezcla se calentó a *ta* y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La reacción se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA (3: 1) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>51</sub>H<sub>64</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1018,5; encontrado 1018,6.

Paso 3: *Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)propanoico*

[0720] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con *terc-butilo (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)propanoato* en sustitución de (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(*terc.*)-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonyl)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  12,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,72 (dt, *J* = 15,6, 5,4 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,61 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,45 (1, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,03 (ovrlp dt, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 4H), 3,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 1,52 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). CL-EM calculado para C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub> (M+2H)<sup>2+</sup>: m/z = 481,7; encontrado 481,5.

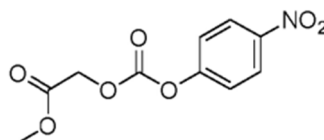
**Ejemplo 40. Ácido (E)-2-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)acético**

[0721]



Paso 1: metil 2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)acetato

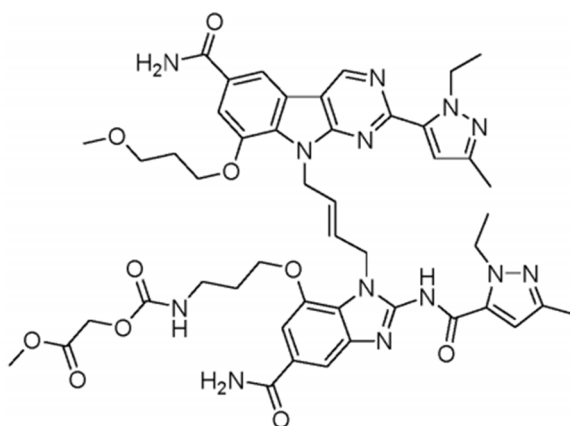
[0722]



[0723] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39, Paso 1* con 2-hidroxiacetato de metilo (Aldrich, nº cat. 325260) reemplazando 3-hidroxipropanoato. El producto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-24 %/hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite. CL-EM calculado para  $C_{10}H_{10}NO_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 256,0; encontrado 256,1.

Paso 2: metil (E)-2-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirrido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)acetato

[0724]



[0725] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39, Paso 2* con metilo 2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)acetato reemplazando al 3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)propanoato de terc-butilo. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{56}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 962,4; encontrado 962,5.

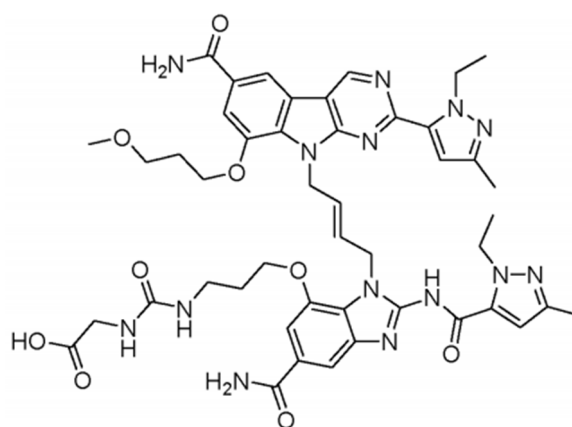
Paso 3: Ácido (E)-2-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirrido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)acético

[0726] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con metil

(E)-2-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi))-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)acetato en sustitución de (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi))-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (sobre m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 5,25 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,92 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,78 (tt, J = 5,7, 5,7 Hz, 2H), 1,56 - 1,50 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM calculado para C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub> (M+2H)<sup>2+</sup>: m/z = 474,7; encontrado 474,8.

**Ejemplo 41. (E)-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi))-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)glicina**

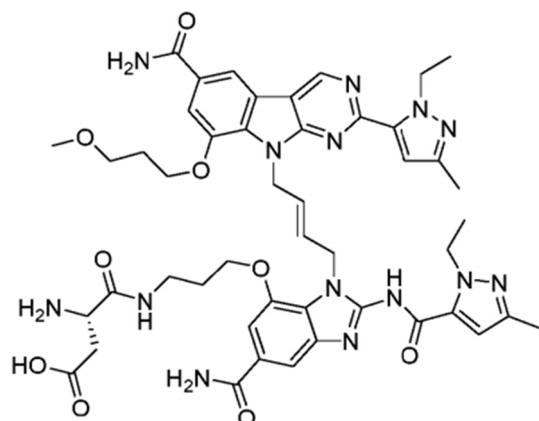
[0727]



[0728] A un vial se le añadió (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (Ejemplo 33, Paso 9: 0,015 g, 0,018 mmol), DIPEA (9,29 µl, 0,053 mmol), luego 2-isocianatoacetato de etilo (Aldrich, nº cat. 238627: 2,98 µl, 0,027 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. A la mezcla bruta resultante se le añadió THF (0,180 ml, 2,199 mmol), MeOH (0,089 ml, 2,199 mmol) y LiOH acuoSO<sub>2</sub>M (0,089 ml, 0,177 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,73 - 5,67 (m, 1H), 5,26 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,45 (br q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (tt, J = 6,6, 6,0 Hz, 2H), 1,49 (tt, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM calculado para C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>14</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 947,4; encontrado 947,4.

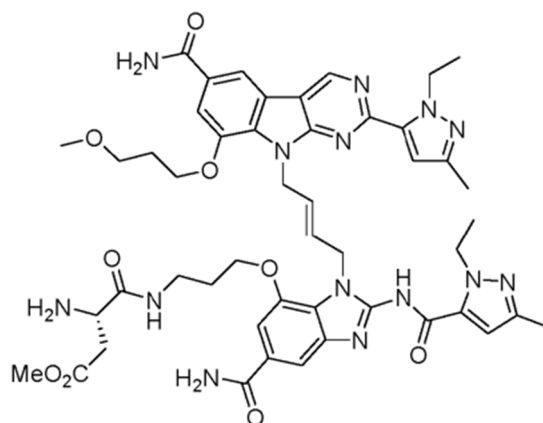
**Ejemplo 42. Ácido (S,E)-3-amino-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico**

[0729]



20 *Paso 1: metil (S,E)-3-amino-4-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoato*

[0730]



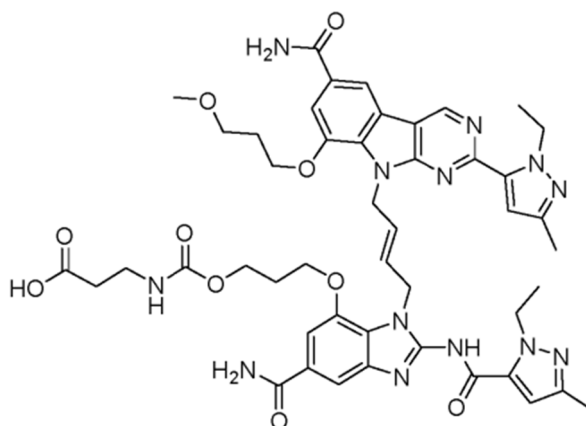
45 **[0731]** En un vial de 1 dram, (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 33, Paso 9*: 10 mg, 0,012 mmol) se disolvió en DMF (236  $\mu$ l). Ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (Aurum Pharmatech, n° cat. B-7268: 8,73 mg, 0,024 mmol), A la mezcla de reacción se añadieron secuencialmente DIPEA (10,32  $\mu$ l, 0,059 mmol) y BOP (10,46 mg, 0,024 mmol). Después de 15 min, se añadió piperidina (0,1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC prepH (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{60}N_{14}O_9$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 488,2; encontrado 488,5.

50 *Paso 2: Ácido (S,E)-3-amino-4-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico*

55 **[0732]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 34, Paso 2 con metil (S,E)-3-amino-4-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoato reemplazando metil (E)-5-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{58}N_{14}O_9$  ( $M+2H$ )<sup>2+</sup>: m/z = 481,2; encontrado 481,3.

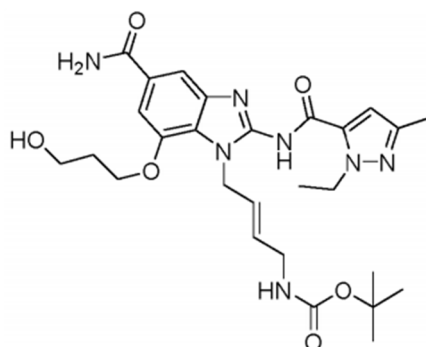
60 **Ejemplo 43. Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico**

## [0733]



Paso 1: *tert-butil (E)-4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato*

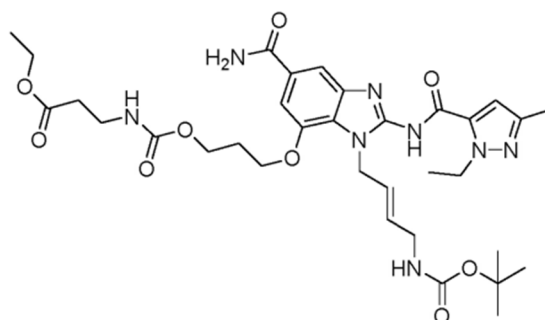
## [0734]



[0735] A una solución de (E)-3-(((1-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (*Ejemplo 15, Paso 6*: 0,406 g, 0,587 mmol) en THF (1,956 ml) y MeOH (0,978 ml) se añadió LiOH 2 M (0,880 ml, 1,761 mmol). La reacción se agitó a *ta* durante 15 min, luego se añadieron agua y DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 556,3; encontrado 556,5.

Paso 2: *(E)-3-(((3-(((1-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonyl)amino)propanoato*

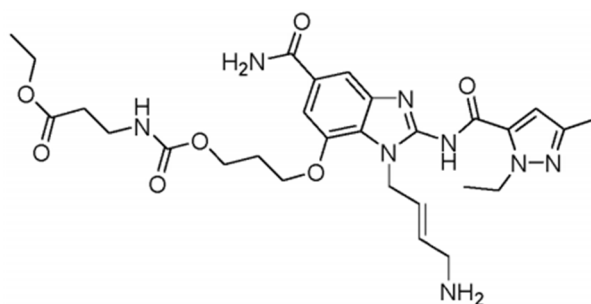
## [0736]



**[0737]** A una solución de terc-butil (E)-4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato (0,050 g, 0,090 mmol) y DIPEA (0,024 ml, 0,135 mmol) en THF (0,900 ml) 3-isocianatopropionato de etilo (Aldrich, nº cat. 479012: 0,012 ml, 0,090 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con agua y CHCl<sub>3</sub>/IPA (3:1), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo más y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 30 %/DCM). CL-EM calculada para C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 699,3; encontrado 699,7.

**Paso 3:** (E)-3-(((3-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato

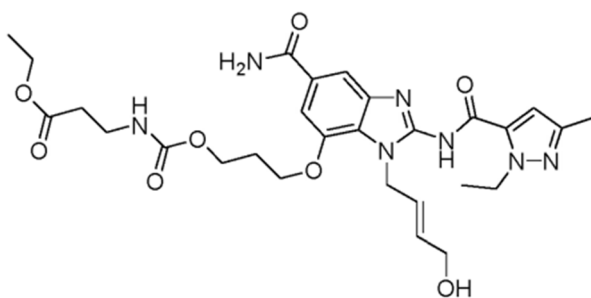
**[0738]**



**[0739]** A una solución de (E)-3-(((3-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato (0,066 g, 0,094 mmol) se añadió en dioxano (0,945 ml) HCl 4 M en dioxano (0,236 ml, 0,945 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, luego se concentró a presión reducida y se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 599,3; encontrado 599,3.

**Paso 4:** etil (E)-3-(((3-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxibut-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato

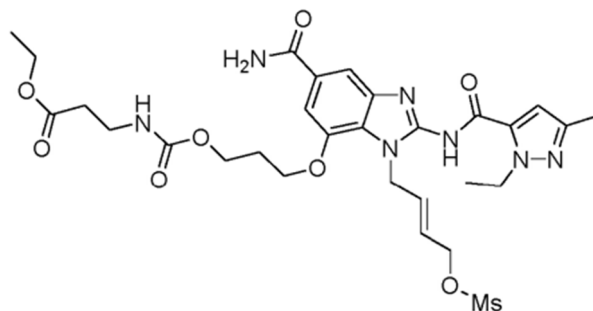
**[0740]**



**[0741]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 7* con etil (E)-3-(((3-((1-(4-aminobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato en sustitución de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 20 %/DCM). CL-EM calculado para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 600,3; encontrado 600,3.

**Paso 5:** etil (E)-3-(((3-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-((metilsulfonilo)oxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato

**[0742]**



5

10

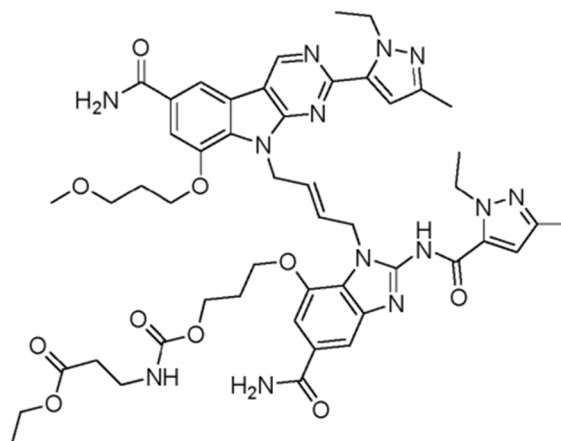
15

20

**[0743]** A un vial se añadió etil (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato (0,028 g, 0,047 mmol), THF (0,467 ml), Et<sub>3</sub>N (9,76 ml, 0,070 mmol), luego Ms-Cl (4,37 ml, 0,056 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 678,3; encontrado 678,3.

*Paso 6:* (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato

25

**[0744]**

30

35

40

45

**[0745]** A una solución de etil (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(metilsulfonil)oxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato (0,030 g, 0,044 mmol) se añadió en DMF (0,443 ml) 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 12, Paso 3:* 0,018 g, 0,044 mmol) y carbonato de cesio (0,043 g, 0,133 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a ta y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA (3:1) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>49</sub>H<sub>60</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 990,4; encontrado 990,0.

50

*Paso 7:* Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico

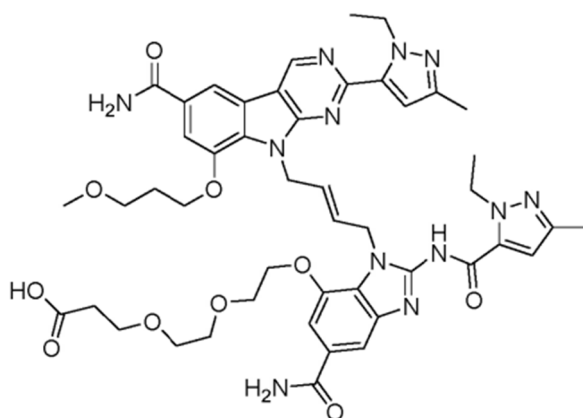
55

**[0746]** A una solución de etil (E)-3-(((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoato de THF (0,440 ml), MeOH (0,221 ml) y LiOH acuoso (0,221 ml, 0,443 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 962,4; encontrado 962,4.

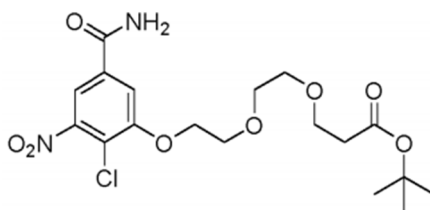
60

**Ejemplo 44.** Ácido (E)-3-(2-(2-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoico

65

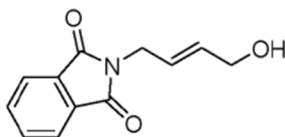
**[0747]**

Paso 1: *terc-butil 3-(2-(2-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato*

**[0748]**

**[0749]** A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (0,200 g, 0,923 mmol) y carbonato de cesio (0,451 g, 1,385 mmol) en DMF (2,309 ml) se añadió *terc-butil 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)propanoato* (Combi-Blocks, nº cat. QD-1308: 0,329 g, 1,108 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 4 h, la reacción se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 % MeOH/DCM). CL-EM calculada para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 455,1; encontrado 455,1.

Paso 2: *(E)-2-(4-hidroxi-2-en-1-il)isoindolin-1,3-diona*

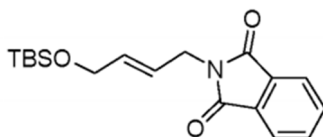
**[0750]**

**[0751]** A una solución de *(E)-but-2-eno-1,4-diol* (Astatech, nº cat. 70835: 1,198 g, 13,59 mmol) en tetrahidrofurano (34,0 ml) se añadió *trifenilfosfina* (3,57 g, 13,59 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió *isoindolina-1,3-diona* (1,0 g, 6,80 mmol). Se añadió gota a gota una solución al 40 % p/v de DEAD (5,92 ml, 13,59 mmol) en tolueno y la reacción se calentó hasta ta con agitación durante 1 h. La reacción se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (0 → 5 % MeOH/DCM). CL-EM calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 218,1; encontrado 218,1.

Paso 3: *(E)-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)isoindolin-1,3-diona*

**[0752]**

5



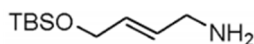
10

15

**[0753]** A una mezcla de (E)-2-(4-hidroxibut-2-en-1-il)isoindolin-1,3-diona (1,5 g, 6,91 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,444 ml, 10,36 mmol) en DCM (69,1 ml) se añadió TBS-Cl (1,249 g, 8,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a la mezcla de reacción seguido de extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano del 0 % al 40 % para dar (E)-2-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)isoindolin-1,3-diona (2,03 g, 6,12 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL-EM calculada para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Si (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: m/z = 349,2; encontrado 349,3.

PaSO<sub>4</sub>: (E)-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-amina

20

**[0754]**

25

30

**[0755]** A una solución de (E)-2-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)isoindolin-1,3-diona (2,02 g, 6,09 mmol) se añadió en DCM (30,5 ml) y MeOH (30,5 ml) monohidrato de hidrazina (4,43 ml, 91 mmol). Después de calentar durante 2 h a 40 °C, la mezcla se filtró para eliminar la ftalhidrazida precipitada. El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>NOSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 202,2; encontrado 202,2.

Paso 5: *terc-butil nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato*

(E)-3-(2-(2-(2-((4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoil-3-

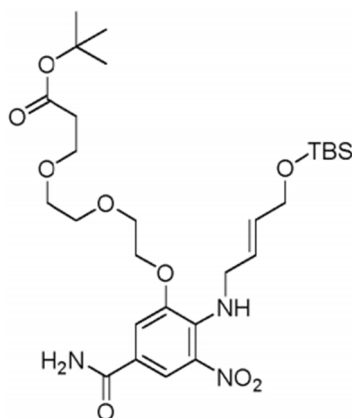
35

**[0756]**

40

45

50



55

**[0757]** A una solución de *terc-butil 3-(2-(2-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato* (0,400 g, 0,924 mmol) en etanol (4,62 ml) se añadió DIPEA (0,807 ml, 4,62 mmol) y (E)-4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-amina (0,186 g, 0,924 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (MeOH al 10 %/DCM). CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 598,3; encontrado 598,3.

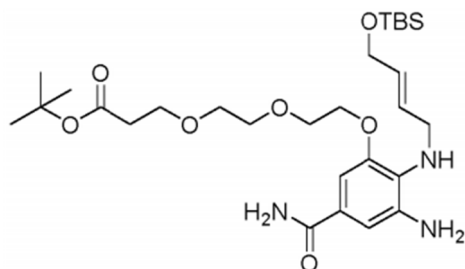
60

Paso 6: *terc-butil carbamoilfenoxi)etoxi)etoxi)propanoato*

(E)-3-(2-(2-(3-amino-2-((4-((tert-butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)amino)-5-

**[0758]**

5



10

15

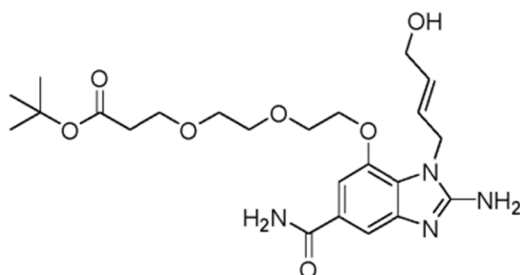
**[0759]** A una solución de *tert*-butil (E)-3-(2-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butilo)-2-en-1-il)amino)-5-carbamoil-3-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato (0,480 g, 0,803 mmol) en MeOH (12,04 ml) se añadió hidrosulfito de sodio (0,699 g, 4,01 mmol) en agua (2,53 ml, 141 mmol) y hidróxido de amonio ac. al 30 % (1,303 ml, 10,04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción seguido de extracción con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 568,3; encontrado 568,4.

20

*Paso 7: tert-butil (E)-3-(2-(2-((2-amino-5-carbamoil-1-(4-hidroxibut-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

**[0760]**

25



30

35

**[0761]** A una solución de (E)-3-(2-(2-(3-amino-2-((4-((*tert*butildimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoilfenoxi)etoxi)etoxi)propanoato (0,312 g, 0,549 mmol) en MeOH (2,75 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0,144 ml, 2,75 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días y luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 479,2; encontrado 479,4.

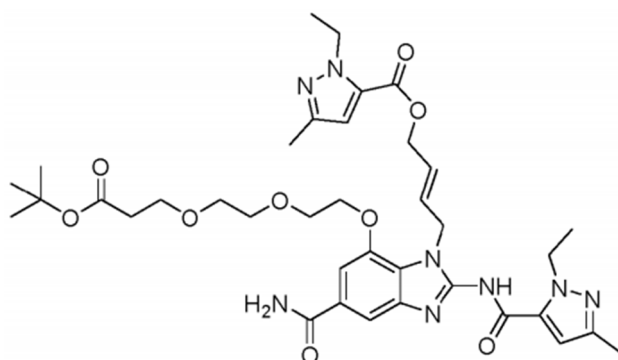
40

45

*Paso 8: (E)-4-(7-(2-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

**[0762]**

50



55

60

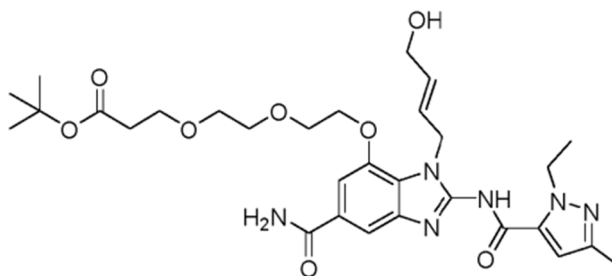
65

**[0763]** A una solución de *tert*-butil (E)-3-(2-(2-((2-amino-5-carbamoil-1-(4-hidroxibut-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato (0,263 g, 0,549) se añadió en DMF (5 ml) DIPEA (0,768 ml, 4,40 mmol), 1-etil-3-metil-1H-pirazol ácido-5-carboxílico (Combi-Blocks, n° cat. QB-0979: 0,254 g, 1,648 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (0,729 g, 1,648 mmol). Después de 1 h, se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol/diclorometano del 0 % al 10 % para dar (E)-4-(7-(2-(2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-ilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato como una espuma marrón. CL-EM calculado para C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 751,4; encontrado 751,3.

*Paso 9: terc-butil (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

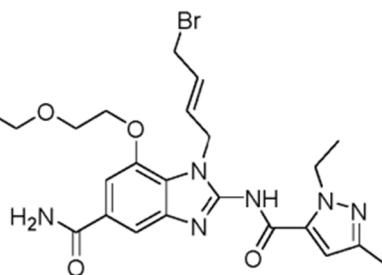
[0764]



[0765] A una solución de (E)-4-(7-(2-(2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-ilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (0,413 g, 0,550 mmol) en THF (1,833 ml) y MeOH (0,917 ml) se añadió LiOH 2 N (1,375 ml, 2,75 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la reacción se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA (3:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 15 %/DCM) para proporcionar el producto deseado como una espuma de color beige. CL-EM calculado para C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 615,3; encontrado 615,3.

*Paso 10: terc-butil (E)-3-(2-(2-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metilo)-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

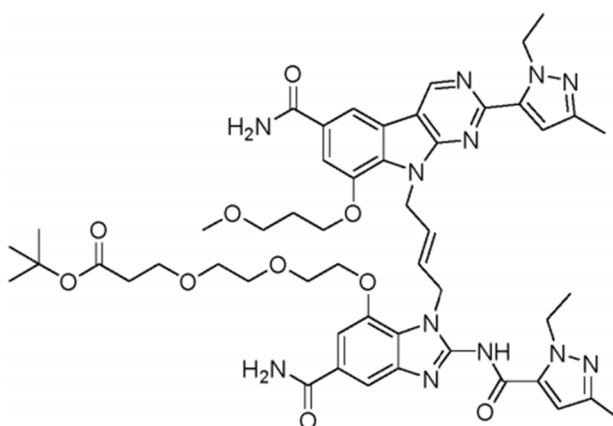
[0766]



[0767] A una solución de terc-butil (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato se añadió PBr<sub>3</sub> (0,052 ml, 0,550 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 min. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La reacción se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite pardo resultante se usó luego directamente en el siguiente paso. CL-EM calculada para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 677,2/ 679,2; encontrado 677,2/679,2.

*Paso 11: terc-butil (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

[0768]



5

10

15

**[0769]** A una solución de *tert*-butil (E)-3-(2-(2-((1-(4-bromobut-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato (0,020 g, 0,030 mmol) y 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 12, Paso 3*: 0,012 g, 0,030 mmol) en DMF (0,295 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,029 g, 0,089 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera al 10 % (2X), salmuera y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo resultante se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para C<sub>51</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>10</sub> (M+2H)<sup>2+</sup>: m/z = 503,2; encontrado 503,5.

20

25

30

*Paso 12*: (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo))-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoico

35

**[0770]** A un vial se añadió *tert*-butil (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato (0,030 mg, 0,030 mmol) y TFA (0,2 ml, 2,60 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se diluyó con MeCN y agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>N<sub>12</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 949,4; encontrado 949,4.

40

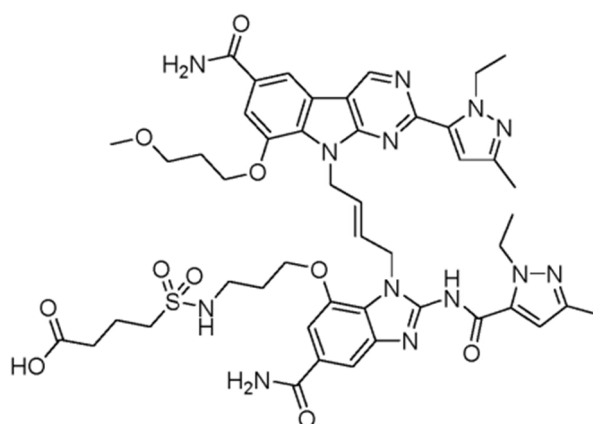
**Ejemplo 45. Ácido (E)-4-(N-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)sulfamoil)butanoico**

**[0771]**

45

50

55

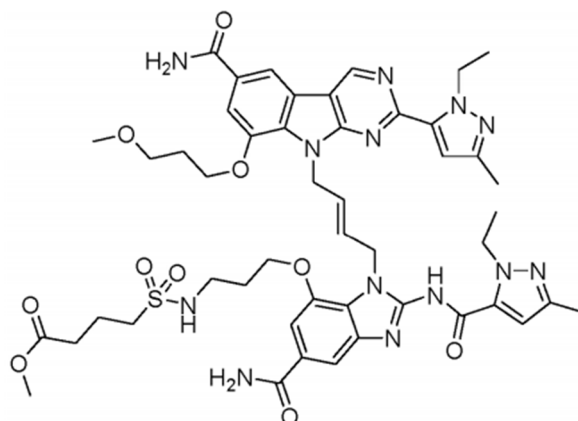


60

*Paso 1*: metil (E)-4-(N-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)sulfamoil)butanoato

65

**[0772]**



5

10

15

**[0773]** A una solución de (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 33, Paso 9*: 0,020 g, 0,024 mmol) se añadió en THF (0,236 ml)/DMF (0,236 ml) Et<sub>3</sub>N (9,89 ml, 0,071 mmol) y luego 4-(clorosulfonyl)butanoato de metilo (Enamine, nº cat. EN<sub>3</sub>00-31554: 4,74 mg, 0,024 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/IPA 3:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida y el producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM calculado para C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1010,4; encontrado 1010,2.

20

25

*Paso 2: Ácido (E)-4-(N-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)sulfamoil)butanoico*

30

**[0774]** A una solución de metil (E)-4-(N-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)sulfamoil)butanoato (0,024 g, 0,024 mmol) se añadió en THF (0,572 ml) y MeOH (0,236) LiOH acuoSO<sub>2</sub>N (0,236 ml, 0,473 mmol). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se diluyó con agua y MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, MeCN/agua+TFA) para proporcionar el compuesto deseado como la sal de TFA. CL-EM calculado para C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>N<sub>13</sub>O<sub>10</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 996,4; encontrado 996,2.

35

40

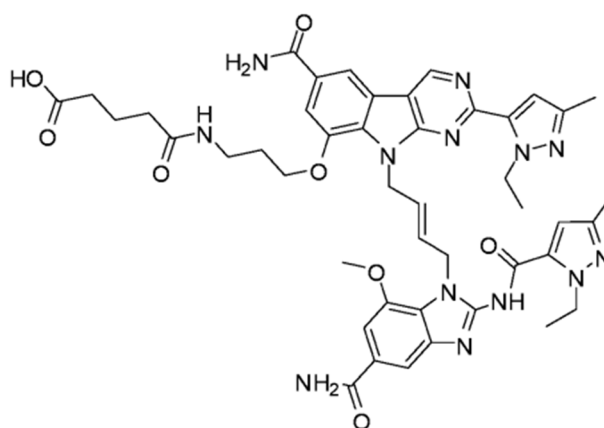
**[0775]**

45

50

55

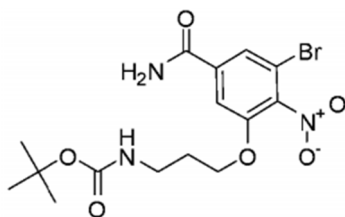
60



**[0776]**

65

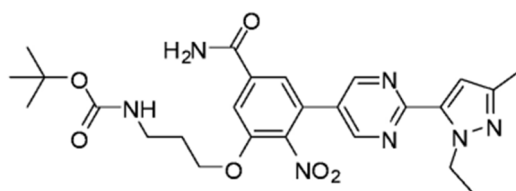
*Paso 1: terc-butil 3-(3-bromo-5-carbamoil-2-nitrofenoxi)propilcarbamoato*



[0777] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11, Paso 1* con 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (Aldrich, nº de cat. 416444) en sustitución del 3-morfolinopropan-1-ol. CL-EM calculado para  $C_{15}H_{21}BrN_3O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 418,1, 420,1; encontrado 318,1, 320,1.

Paso 2: *terc-butil 3-(5-carbamoil-3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-2-nitrofenoxi)propil)carbamato*

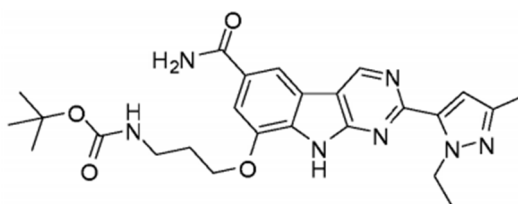
[0778]



[0779] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con 3-(3-bromo-5-carbamoil-2-nitrofenoxi)propilcarbamato de terc-butilo reemplazando 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{25}H_{32}N_7O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 526,2; encontrado 526,2.

Paso 3: *terc-butil 3-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,-5-b]indol-8-iloxi) propilcarbamato*

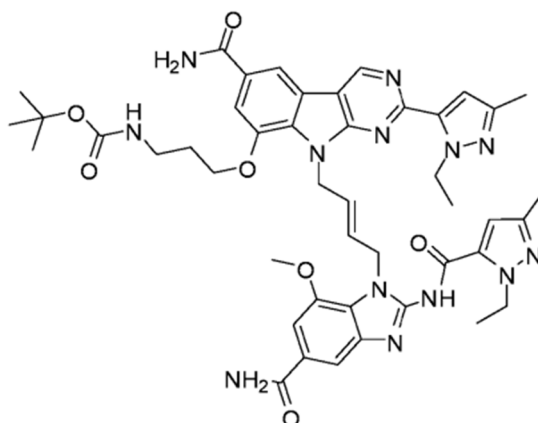
[0780]



[0781] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con terc-butil 3-(5-carbamoil-3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-2-nitrofenoxi)propil)carbamato en sustitución de 3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{25}H_{32}N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 494,2; encontrado 494,3.

Paso 4: *(E)-terc-butil 3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzof[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamato*

[0782]



5

10

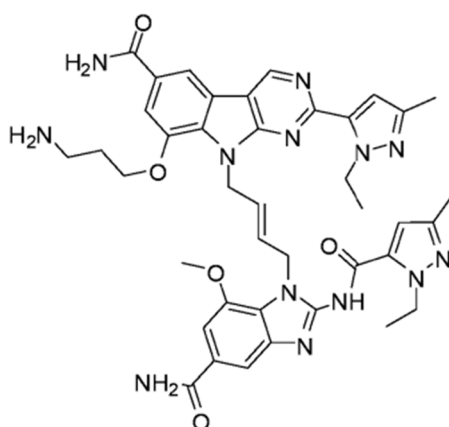
15

**[0783]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 4, Paso 4* con *terc-butil 3-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamato* en sustitución de *2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  antes de filtrar. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. CLEM calculado para  $C_{45}H_{54}N_{13}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 888,4; encontrado 888,4.

*Paso 5: (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

**[0784]**

30



35

40

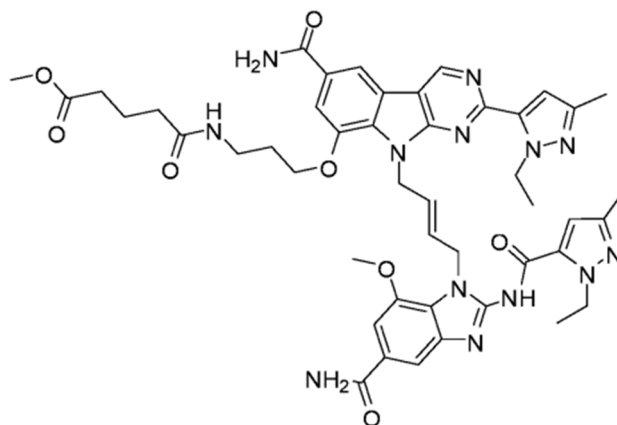
45

**[0785]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 33, Paso 9* con *(E)-terc-butil 3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamato* en sustitución del *(E)-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato*. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{40}H_{46}N_{13}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 788,4; encontrado 788,4.

*Paso 6: (E)-metil 5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoato*

**[0786]**

60



5

10

15

**[0787]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 1* con (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilo)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en sustitución de (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{46}H_{54}N_{13}O_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 916,4; encontrado 916,4.

**Paso 7:** Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico

**[0788]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-metil 5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoato en sustitución de (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{45}H_{52}N_{13}O_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 902,4; encontrado 902,4.

**Ejemplo 47.** Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico

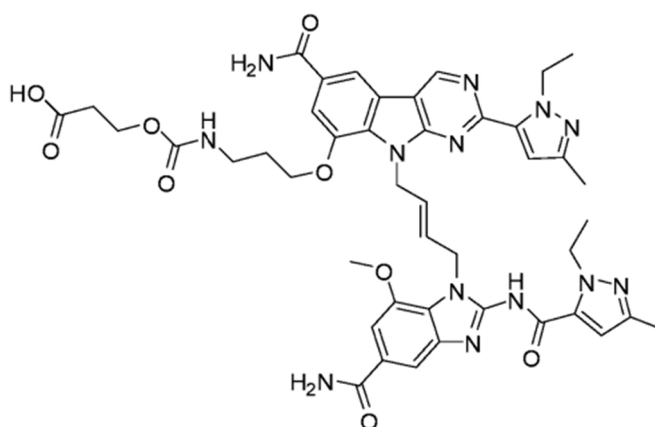
**[0789]**

45

50

55

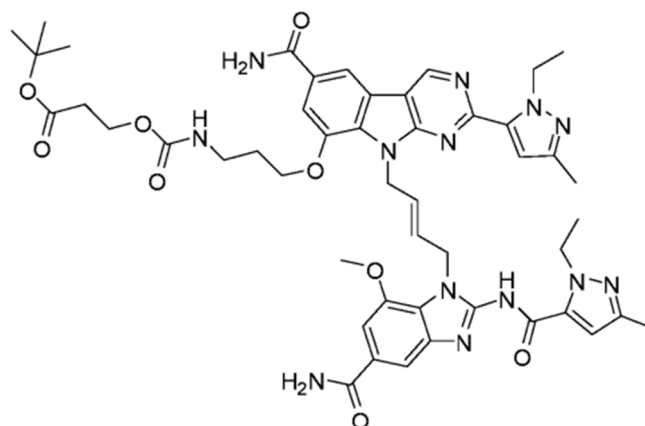
60



**Paso 1:** (E)-terc-butil 3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoato

65

**[0790]**



5

10

15

**[0791]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39, Paso 2* con (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 46, Paso 5*) reemplazando (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{58}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 960,4; encontrado 960,5.

*Paso 2: Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etilo)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico*

**[0792]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con *terc-butil (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido [4,5-b]indol-8-(6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonyl)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato*. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{44}H_{50}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 904,4; encontrado 904,5.

**Ejemplo 48. Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico**

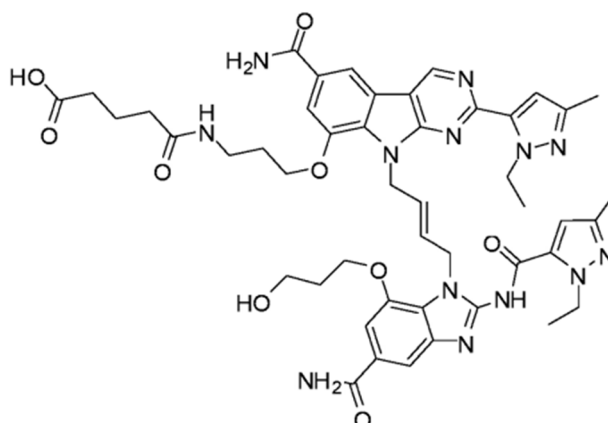
**[0793]**

45

50

55

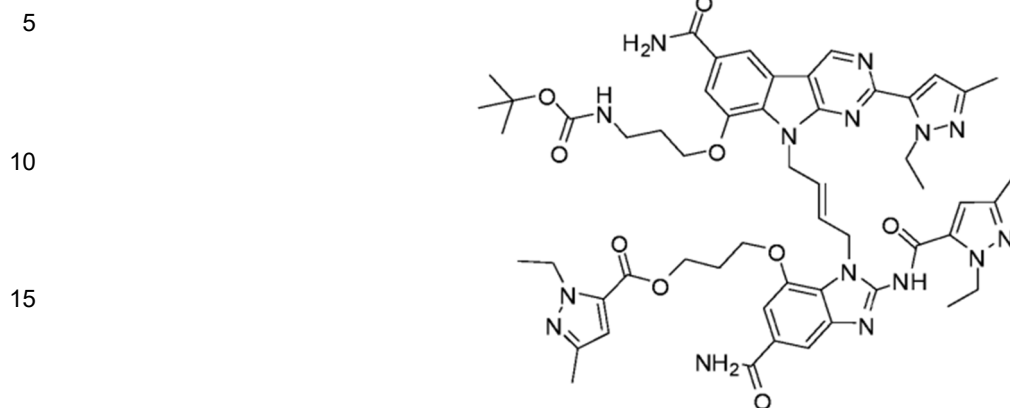
60



*Paso 1: (E)-3-(1-(4-(8-(3-(terc-butoxicarbonilamino)propoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

65

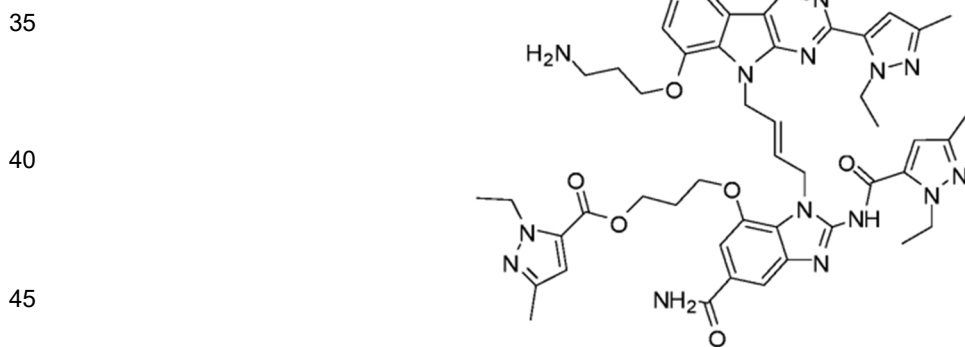
[0794]



[0795] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 10* con *terc-butil 3-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamato* (*Ejemplo 46, Paso 3*) reemplazando *2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*. CL-EM calculado para  $C_{54}H_{66}N_{15}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1068,5; encontrado 1068,8.

*Paso 2: (E)-3-(1-(4-(8-(3-aminopropoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

[0796]



[0797] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 33, Paso 9* con *(E)-3-(1-(4-(8-(3-(terc-butoxicarbonilamino)propoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de 7-iloxi)propilo* en sustitución del *(E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato*. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{58}N_{15}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 968,5; encontrado 968,6.

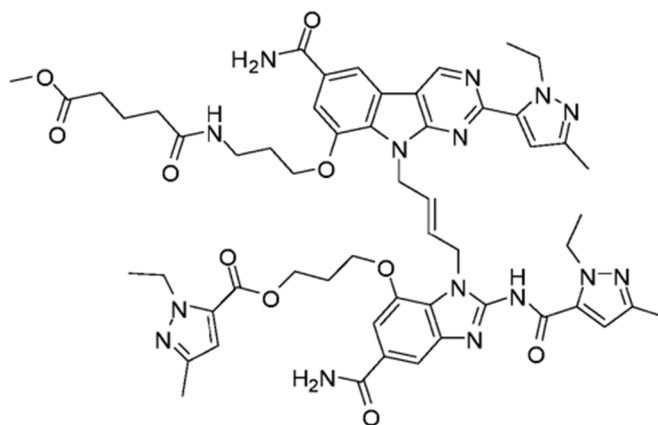
*Paso 3: (E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-(5-metoxi-5-oxopentanamido)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

[0798]

5

10

15



**[0799]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 1* con (E)-3-(1-(4-(8-(3-aminopropoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-5-carboxilato de pirazol en sustitución de (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{55}H_{66}N_{15}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1096,5; encontrado 1096,8.

*Paso 4: Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico*

**[0800]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-(5-metoxi-5-oxopentanamido)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo etil 1-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución del (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3)-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{56}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 946,4; encontrado 946,6.

**Ejemplo 49. Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico**

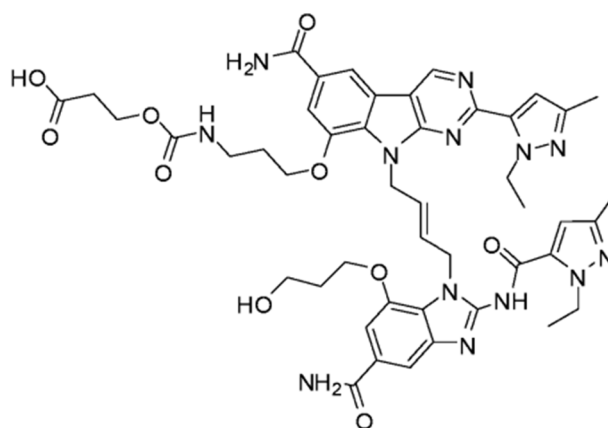
**[0801]**

45

50

55

60



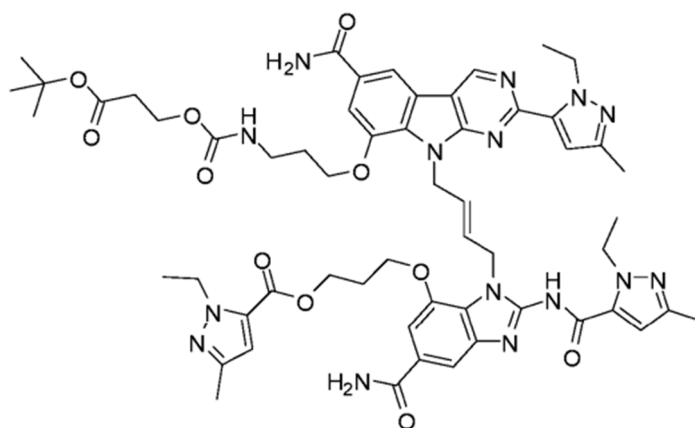
**[0802]**

*Paso 1: (E)-3-(1-(4-(8-(3-((3-terc-butoxi-3-oxopropoxi)carbonilamino)propoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

5

10

15



**[0803]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39, Paso 2* con (E)-3-(1-(4-(8-(3-aminopropoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (*Ejemplo 48, Paso 2*) reemplazando (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{57}H_{70}N_{15}O_{11}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z= 1140,5; encontrado 1140,6.

*Paso 2: Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-7-(3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboniloxi)propoxi))-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico*

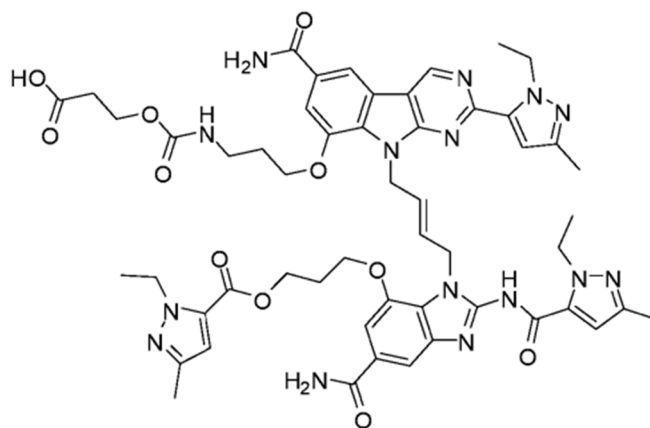
**[0804]**

30

35

40

45



**[0805]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con (E)-3-(1-(4-(8-(3-((3-terc-butoxi-3-oxopropoxi)carbonilamino)propoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución del terc-butilo (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{53}H_{62}N_{15}O_{11}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1084,5; encontrado 1084,7.

*Paso 3: Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etilo)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico*

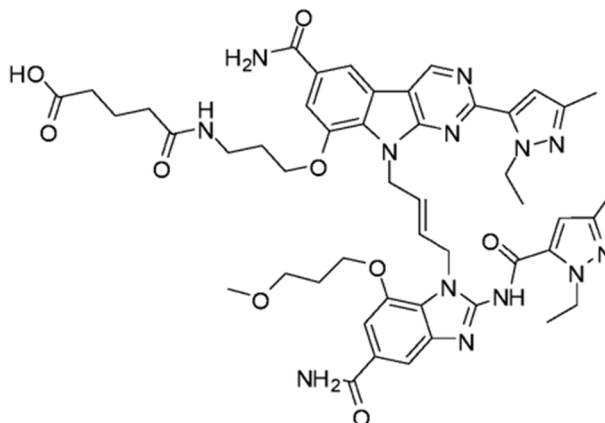
**[0806]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-7-(3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboniloxi)propoxi))-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico en sustitución del metil (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)pero-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-

65

1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{46}H_{54}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 948,4; encontrado 948,5.

5 **Ejemplo 50. Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirrido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico**

[0807]



10

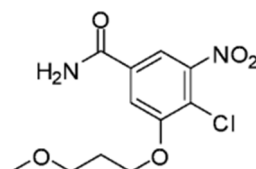
15

20

25

30 *Paso 1: 4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida*

[0808]



35

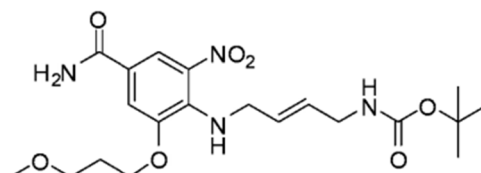
40

[0809] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos como los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 2* con 3-metoxipropan-1-ol (Aldrich, nº de cat. 38457) reemplazando (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano. CL-EM calculado para  $C_{11}H_{14}ClN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 289,1; encontrado 289,0.

45

*Paso 2: (E)-terc-butil 4-(4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenilamino)but-2-enilcarbamato*

[0810]



50

55

[0811] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15, Paso 3* con 4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida en sustitución de 3-(3-((terc-butil)dimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{20}H_{30}N_4NaO_7$  (M +Na)<sup>+</sup>: m/z = 461,2; encontrado 461,2.

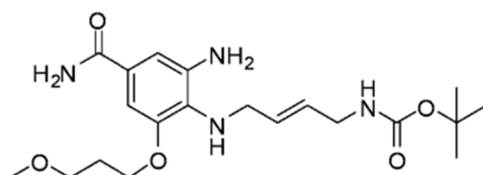
60

*Paso 3: (E)-terc-butil 4-(2-amino-4-carbamoil-6-(3-metoxipropoxi)fenilamino)but-2-enilcarbamato*

65

[0812]

5



10

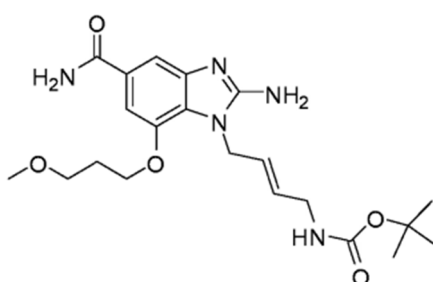
**[0813]** Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 3* con *tert-butyl (E)-tert-butyl 4-(4-carbamoyl-2-(3-methoxypropoxy)-6-nitrophenylamino)but-2-enylcarbamate* reemplazando *(E)-4-((4-carbamoyl-2-metil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato*. CL-EM calculado para  $C_{20}H_{33}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,2; encontrado 409,2.

15

*Paso 4: (E)-tert-butyl 4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbamato*

**[0814]**

20



25

30

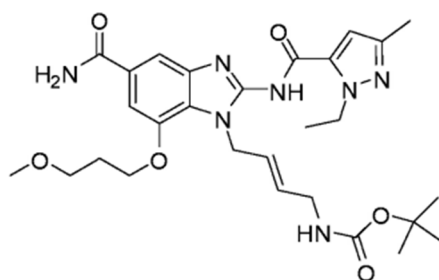
**[0815]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con *(E)-tert-butyl 4-(2-amino-4-carbamoyl-6-(3-metoxipropoxi)fenilamino)but-2-enilcarbamato* reemplazando *tert-butyl (E)-4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato*. CL-EM calculado para  $C_{21}H_{32}N_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 434,2; encontrado 434,5.

35

*Paso 5: (E)-tert-butyl 4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbamato*

**[0816]**

40



45

50

55

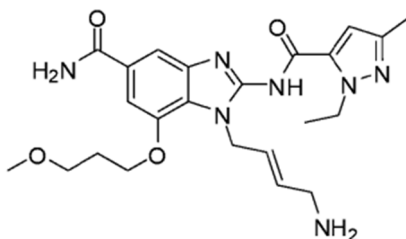
**[0817]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *(E)-tert-butyl 4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbamato* reemplazando *(E)-tert-butyl 4-(2-amino-5-carbamoyl-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbamato*. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{40}N_7O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 570,3; encontrado 570,4.

60

*Paso 6: (E)-1-(4-aminobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida*

60

**[0818]**



5

10

15

**[0819]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 6* con (E)-terc-butyl 4-(5-carbamoil-2-(1-etilo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilcarbomato en sustitución de terc-butyl (E)-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-ilo)carbomato. CL-EM calculado para  $C_{23}H_{32}N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 470,2; encontrado 470,3.

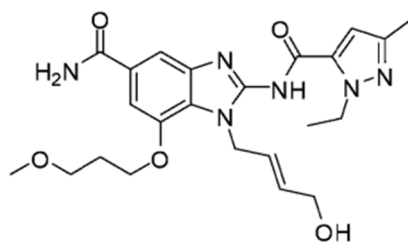
20

*Paso 7: (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi-but-2-enil)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida*

**[0820]**

25

30



35

**[0821]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 7* con (E)-1-(4-aminobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en sustitución de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{23}H_{31}N_6O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 471,2; encontrado 471,3.

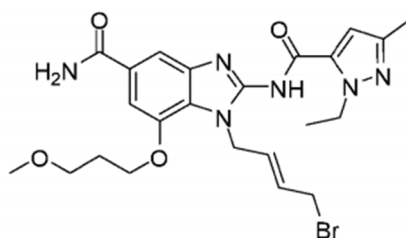
40

*Paso 8: (E)-1-(4-bromobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida*

**[0822]**

45

50



55

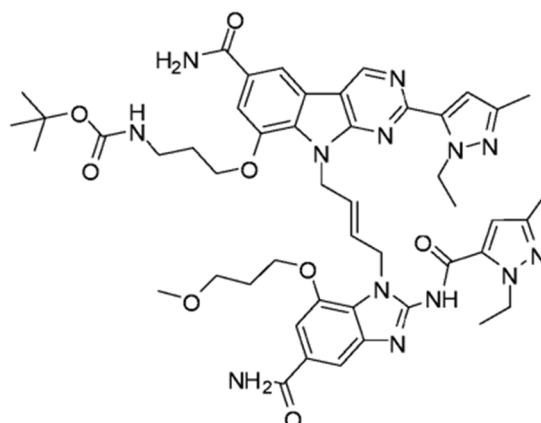
**[0823]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 8* con (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi-but-2-enil)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida reemplazando (E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-hidroxi-but-2-enil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{23}H_{30}BrN_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 533,1/ 535,1; encontrado 533,1/535,1.

60

*Paso 9: (E)-terc-butyl 3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirrido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbomato*

**[0824]**

65



5

10

15

**[0825]** A una mezcla de 3-((6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-yl)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)propil)carbamato (*Ejemplo 46, Paso 3*, 35,0 mg, 0,071 mmol), y (E)-1-(4-bromobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (37,8 mg, 0,071 mmol) en DMF (0,4 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50,8 mg, 0,156 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. CL-EM calculado para C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>N<sub>13</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 946,5; encontrado 946,5.

*Paso 10: (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

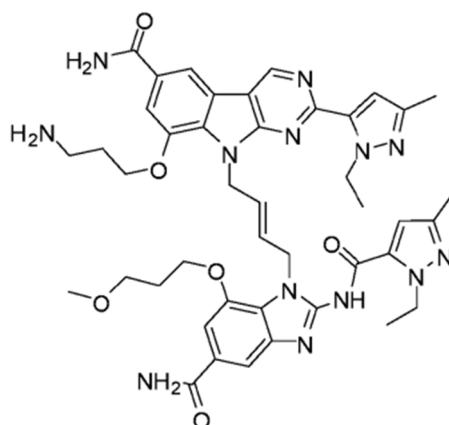
**[0826]**

30

35

40

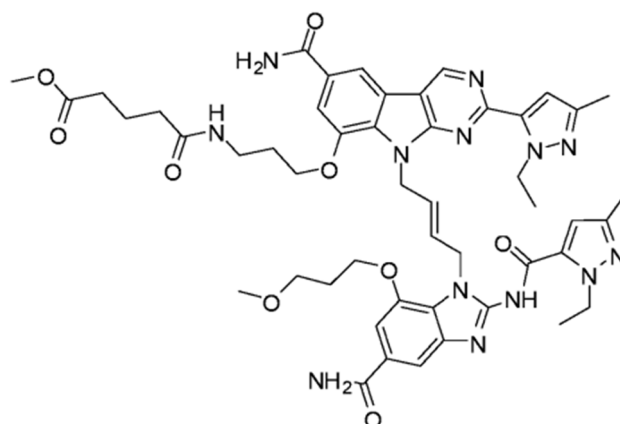
45



**[0827]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 33, Paso 9* con (E)-terc-butil 3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propil)carbamato en sustitución de terc-butil (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>N<sub>13</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 846,4; encontrado 846,5.

*Paso 11: (E)-metil 5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoato*

**[0828]**

5  
10  
15

**[0829]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 1* con (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en sustitución de (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{60}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 974,5; encontrado 974,8.

25

*Paso 12: Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico*

**[0830]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-metil 5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoato en sustitución de (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{58}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 960,4; encontrado 960,5.

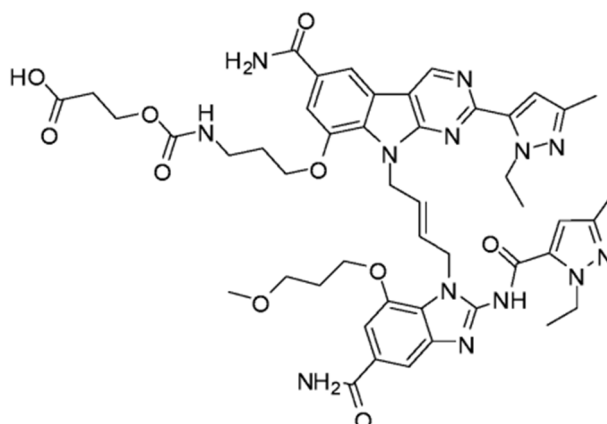
35

**Ejemplo 51. Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico**

40

**[0831]**

45



50

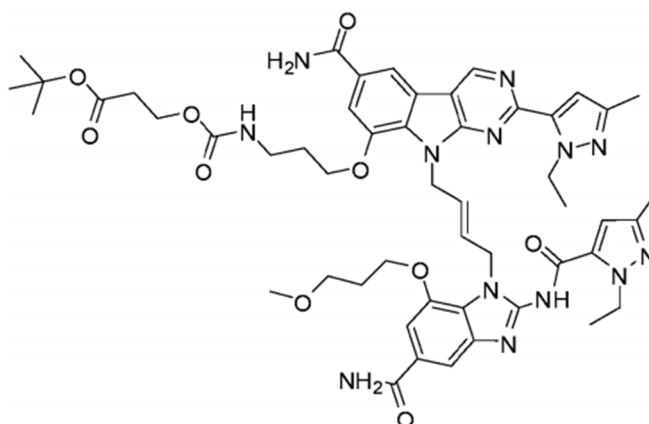
55

60

*Paso 1: (E)-terc-butil 3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etilo)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoato*

65

**[0832]**



5

10

15

**[0833]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39, Paso 2* con (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 50, Paso 10*) reemplazando (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida. CL-EM calculado para  $C_{51}H_{64}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1018,5; encontrado 1018,4.

25

*Paso 2: Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etilo)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico*

30

**[0834]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con (E)-terc-butil 3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoato en sustitución de (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetilo) de terc-butilo-1-((5-carbamoyl-1-((E)-4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{56}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 962,4; encontrado 962,4.

35

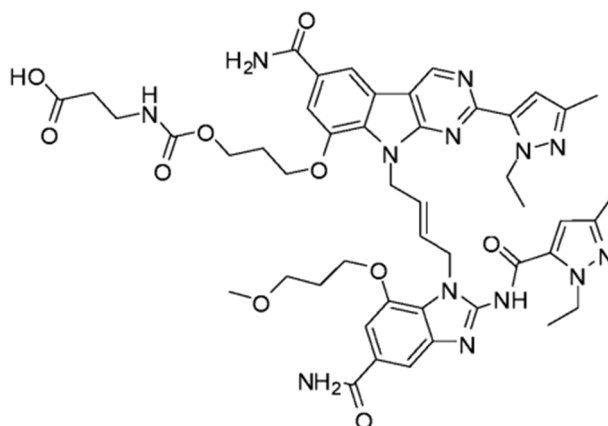
40

**Ejemplo 52. Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propoxi)carbonilamino)propanoico**

45

**[0835]**

50



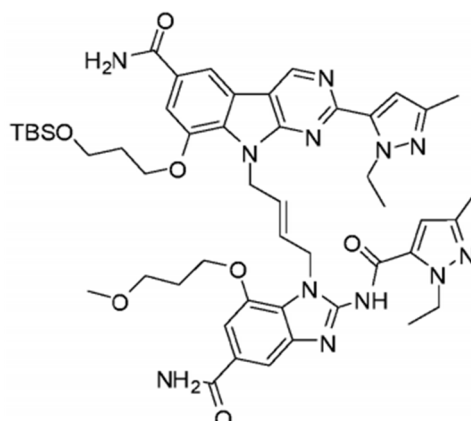
55

60

*Paso 1: (E)-8-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

65

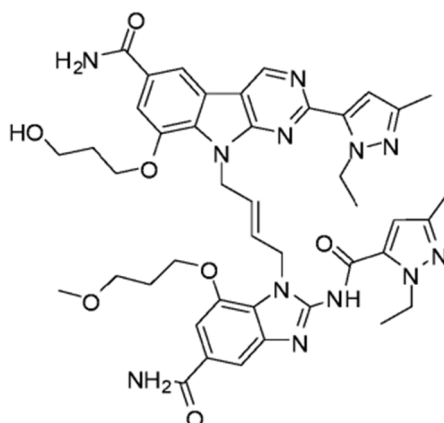
[0836]



20 **[0837]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 50, Paso 9* con 8-(3-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 13, Paso 3*) reemplazando terc-butil (3-((6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)propil)carbamato. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{65}N_{12}O_7Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 961,5; encontrado 961,6.

25 *Paso 2: (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-hidroxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

[0838]



30 **[0839]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 33, Paso 9* con (E)-8-(3-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilo)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en sustitución de terc-butil (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamato. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{43}H_{51}N_{12}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 847,4; encontrado 847,4.

50 *Paso 3: (E)-etilo 3-((6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)propoxi)carbonilamino)propanoato*

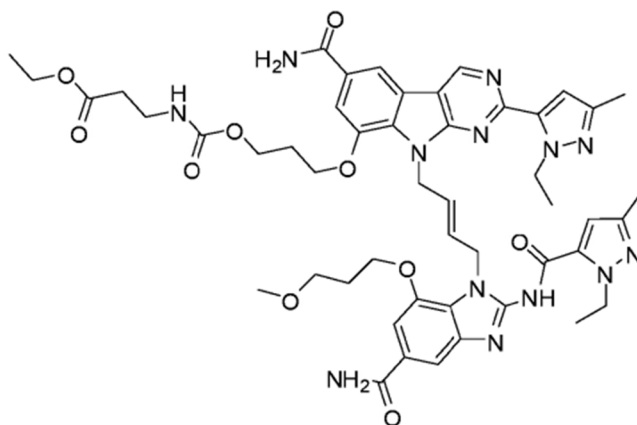
[0840]

60

5

10

15



**[0841]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 43, Paso 2* con (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-hidroxi)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en sustitución de terc-butil (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{60}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 990,5; encontrado 990,7.

**Paso 4:** Ácido (E)-3-((3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-ilo)propoxi)carbonilamino)propanoico

**[0842]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-etilo 3-((3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-ilo)propoxi)carbonilamino)propanoato reemplazando metil (E)-5-((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{56}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 962,4; encontrado 962,6.

**Ejemplo 53.** Ácido (E)-3-(2-(2-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-ilo)etoxi)etoxi)propanoico

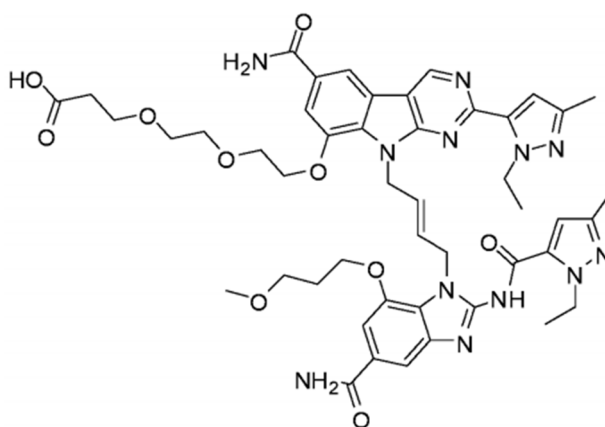
**[0843]**

45

50

55

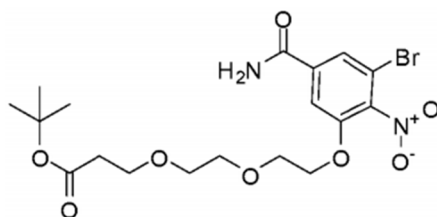
60



**Paso 1:** terc-butil 3-(2-(2-(3-bromo-5-carbamoyl-2-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato

**[0844]**

65



5

10

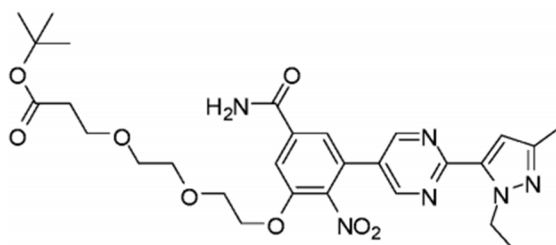
**[0845]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11, Paso 1* con 3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (Aldrich, nº cat. ANV00316) reemplazando 3-morfolinopropan-1-ol. CL-EM calculada para  $C_{18}H_{25}BrN_2NaO_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,1, 501,1; encontrado 499,2, 501,2.

15

*Paso 2: terc-butil-3-(2-(2-(5-carbamoil-3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5 il)pirimidin-5-il)-2-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato*

**[0846]**

20



25

30

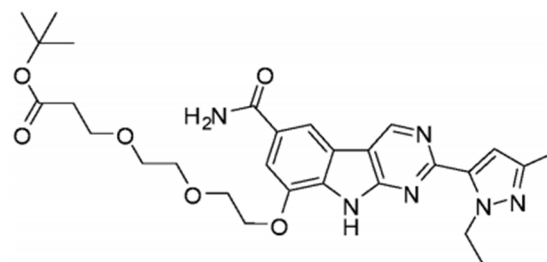
**[0847]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 3* con terc-butilo 3-(2-(2-(3-bromo-5-carbamoil-2-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato en sustitución de 3-bromo-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{37}N_6O_8$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 585,3; encontrado 585,2.

35

*Paso 3: terc-butil 3-(2-(2-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,-5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

**[0848]**

40



45

50

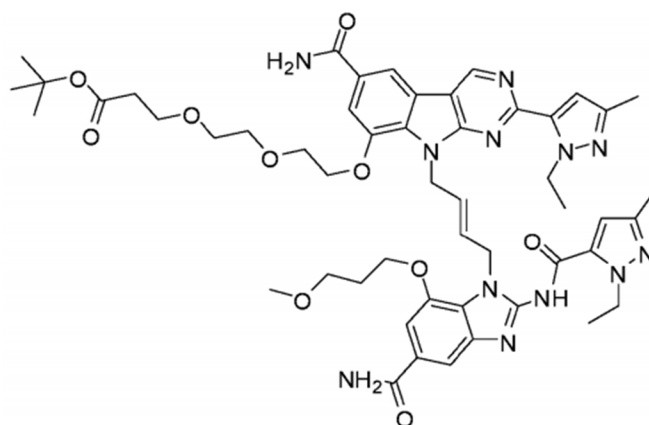
**[0849]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 10, Paso 4* con 3-(2-(2-(5-carbamoil-3-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-2-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)propanoato en sustitución de 3-(2-(1-etil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)-5-metoxi-4-nitrobenzamida. CL-EM calculado para  $C_{28}H_{37}N_6O_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 553,3; encontrado 553,3.

55

*Paso 4: (E)-terc-butil 3-(2-(2-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-]H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

60

**[0850]**



5

10

15

**[0851]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 50, Paso 9* con *terc-butil 3-(2-(2-((6-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato de carbamoilo* en sustitución del *terc-butil 3-((6-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)propil)carbamato*. CL-EM calculado para  $C_{51}H_{65}N_{12}O_{10}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 1005,5$ ; encontrado 1005,7.

20

*Paso 5: Ácido (E)-3-(2-(2-(6-carbamoilo-9-(4-(5-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoico*

25

**[0852]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con *(E)-terc-butil 3-(2-(2-(6-carbamoilo-9-(4-(5-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato* en sustitución del *(6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoilo-1)-butilo de terc-butilo)-((E)-4-(6-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)sulfonyl)gu anidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato*. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{57}N_{12}O_{10}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 949,4$ ; encontrado 949,6.

30

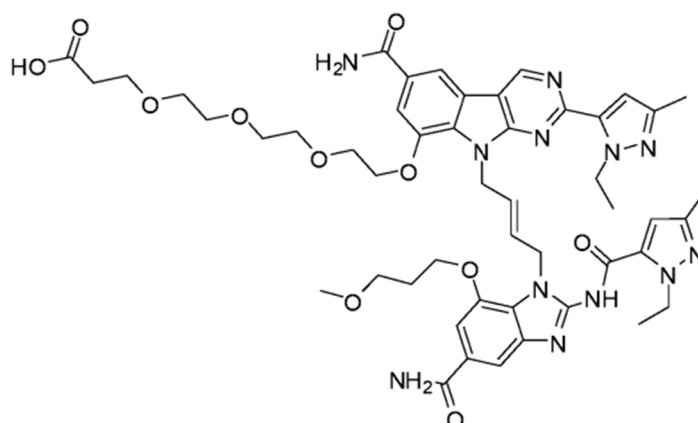
35

**Ejemplo 54. Ácido (E)-3-(2-(2-(2-(6-carbamoilo-9-(4-(5-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico**

40

**[0853]**

40



45

50

55

60

**[0854]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53, con terc-butil 3-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)propanoato* (AURUM pharmatech, n.º de cat. U37808) en sustitución del *3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo* en el *Paso 1*. Después de finalizar el paso final, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{49}H_{61}N_{12}O_{11}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 993,5$ ; encontrado 993,6.

65

**Ejemplo 55. Ácido (E)-4-(4-(2-(6-carbamoilo-9-(4-(5-carbamoilo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-**

**1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-1-il)butanoico**

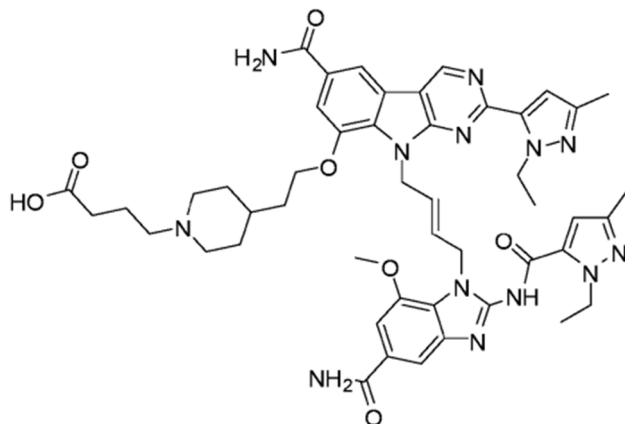
[0855]

5

10

15

20



*Paso 1: (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida*

25

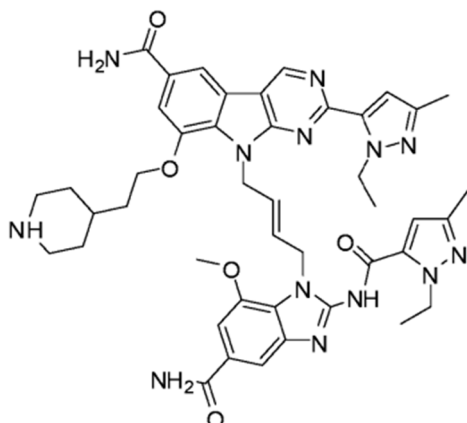
[0856]

30

35

40

45



**[0857]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 46, Pasos 1 a 5* con 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Matrix Scientific, n.º de cat. 069039) en sustitución del 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo en el *Paso 1*. CL-EM calculada para  $C_{44}H_{52}N_{13}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 842,4; encontrado 842,6. *Paso 2: Ácido (E)-4-(4-(2-(6-carbamoi-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-1-il)butanoico*

50

**[0858]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 46, Pasos 6 y 7* con (E)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en sustitución de (E)-8-(3-aminopropoxi)-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en el *Paso 6*. Después de terminar el paso final, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal TFA. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{58}N_{13}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 928,5; encontrado 928,5.

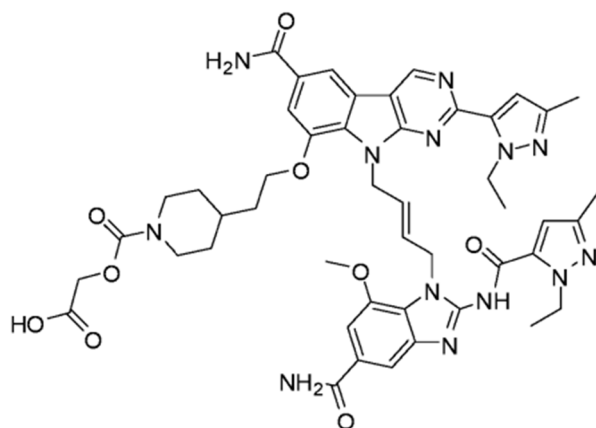
55

**Ejemplo 56. Ácido (E)-2-(4-(2-(6-carbamoi-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etil)piperidina-1-carboniloxi)acético**

60

[0859]

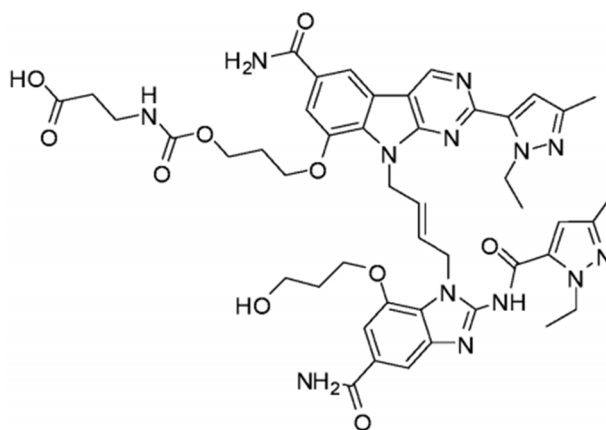
65

5  
10  
15

**[0860]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 40, Pasos 2 y 3*, con (E)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enilo)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida (*Ejemplo 55, Paso 1*) reemplazando (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida en el *Paso 2*. Después de terminar el paso final, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC prepH (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal TFA. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{54}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 944,4; encontrado 944,5.

**Ejemplo 57. Ácido (E)-3-((3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propoxi)carbonilamino)propanoico**

**[0861]**

35  
40  
45  
50

*Paso 1: (E)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-8-(3-(3-etoxi-3-oxopropilcarbamoyloxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enilo)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato*

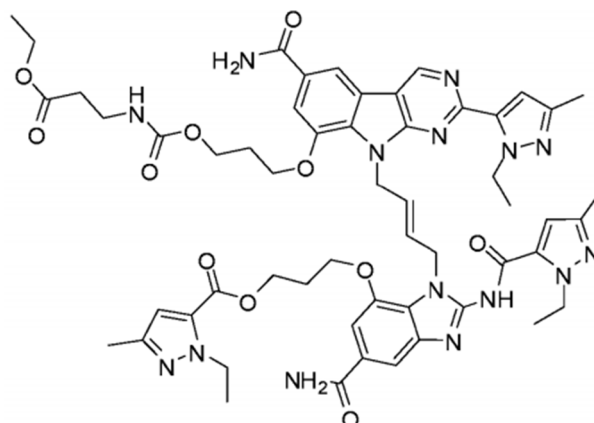
**[0862]**

55

5

10

15



20

**[0863]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 52, Pasos 1 a 3* con (E)-3-(1-(4-bromobut-2-enil)-5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (*Ejemplo 15, Paso 9*) en sustitución de (E)-1-(4-bromobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en el *Paso 1*.

25

*Paso 2: Ácido (E)-3-((3-(6-carbamoi-9-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propoxi)carbonilamino)propanoico*

30

**[0864]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-3-(5-carbamoi-1-(4-(6-carbamoi-8-(3-(3-etoxi-3-oxopropilcarbamoiloxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución del (E)-5-((3-((5-carbamoi-1-(4-(6-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparatoria (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{46}H_{54}N_{13}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 948,4; encontrado 948,5.

35

**Ejemplo 58. Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoi-1-(4-(6-carbamoi-8-(2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico**

40

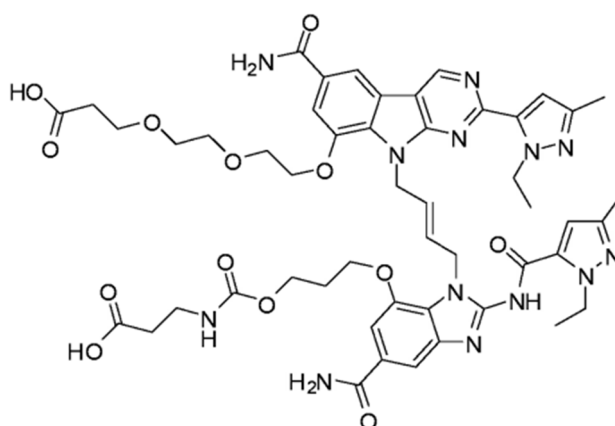
**[0865]**

45

50

55

60



*Paso 1: (E)-3-(((1-(4-(8-(2-(2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-6-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propil 1-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo*

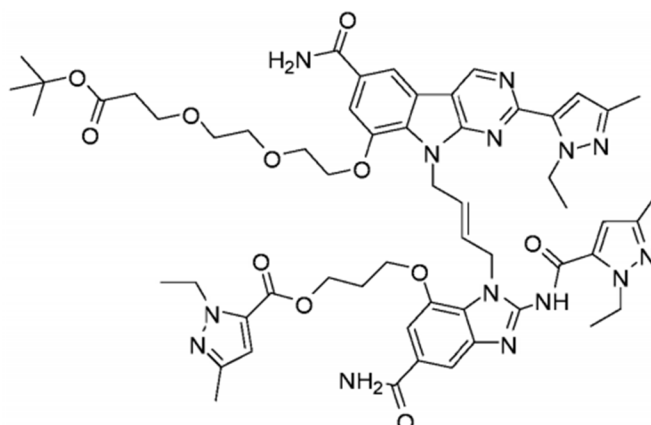
65

**[0866]**

5

10

15



**[0867]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 53, Pasos 1 a 3* con (E)-3-(1-(4-bromobut-2-enil)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-iloxi)propilo 1-etil-3-metilo-1H-pirazol-5-carboxilato (*Ejemplo 15, Paso 9*) reemplazando (E)-1-(4-bromobut-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en el *Paso 1*. CL-EM calculado para  $C_{57}H_{71}N_{14}O_{11}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1127,5; encontrado 1127,2.

*Paso 2: terc-butil (E)-3-(2-(2-((6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5)-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

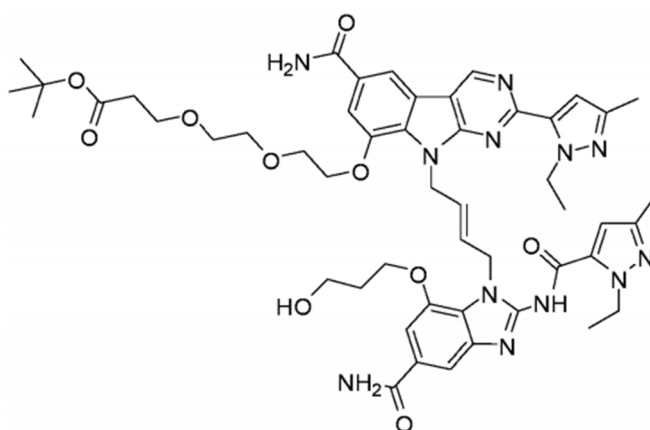
**[0868]**

30

35

40

45



**[0869]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con (E)-3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato en sustitución de (E)-5-((3-((5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato CL-EM calculado para  $C_{50}H_{63}N_{12}O_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 991,5; encontrado 991,4 *Paso 3: terc-butil (E)-3-(2-(2-((6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-7-(3-((3-etoxi-3-oxopropil)carbamoyl)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato*

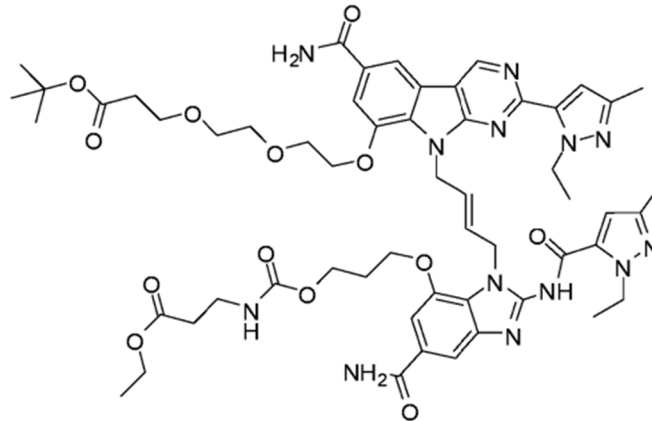
**[0870]**

60

5

10

15



**[0871]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 43, Paso 2* con *tert*-butil (E)-3-(2-(2-((6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato en sustitución de (E)-4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamoato. La mezcla de reacción se concentró y se usó en el siguiente paso sin más purificación. CL-EM calculado para  $C_{56}H_{72}N_{13}O_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1134,5; encontrado 1134,6.

*Paso 4:* Ácido (E)-3-(((3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico

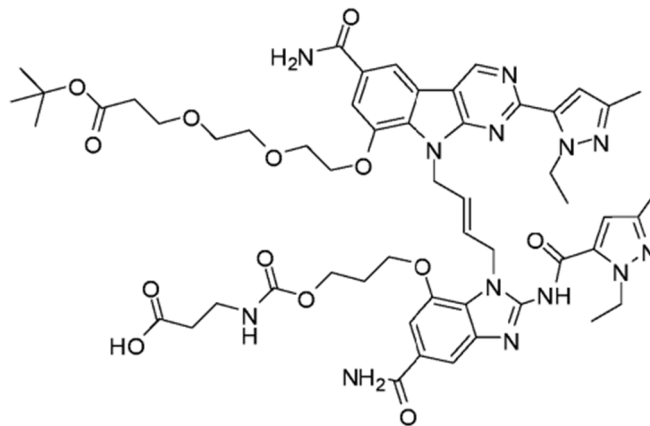
**[0872]**

30

35

40

45



**[0873]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con *tert*-butil (E)-3-(2-(2-((6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-7-(3-(((3-etoxi-3-oxopropil)carbamoil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoato en sustitución de (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxi)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. CL-EM calculado para  $C_{54}H_{68}N_{13}O_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1106,5; encontrado 1106,7.

55

*Paso 5:* Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-8-(2-(2-(2-carboxi)etoxi)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico

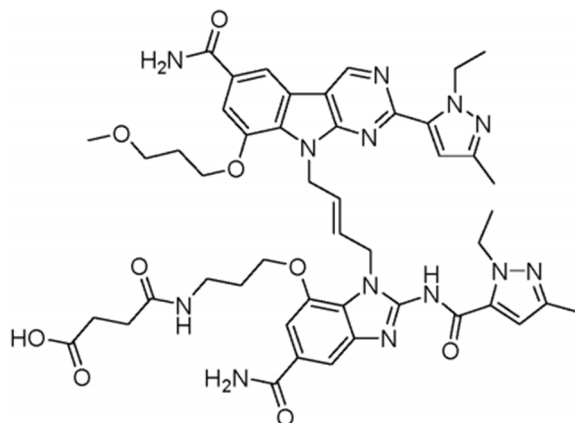
**[0874]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37, Paso 2* con ácido (E)-3-(((3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)-6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico en sustitución de *tert* butil (6S,9S,12S,15S)-15-amino-6,9-bis(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxi)propoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oato.

65

La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por preHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. CL-EM calculado para  $C_{50}H_{60}N_{13}O_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 1050,4; encontrado 1050,5.

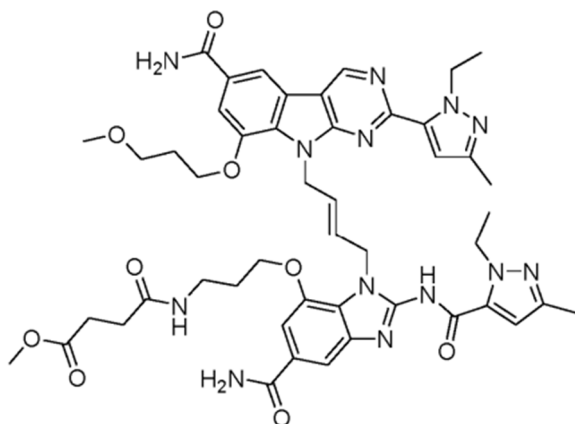
**Ejemplo 59.** Ácido (E)-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico

[0875]



*Paso 1:* metil (E)-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoato

[0876]



[0877] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 34, Paso 1, reemplazando monometilglutarato con hidrógenosuccinato de monometilo. CL-EM calculado para  $C_{48}H_{58}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 960,4; encontrado 960,5.

*Paso 2:* (E)-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ácido-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico

[0878] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34, Paso 2* con metilo (E)-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoato en sustitución del (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoato. CL-EM calculado para  $C_{47}H_{56}N_{13}O_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 946,4; encontrado 946,5.

**Ejemplo A. Ensayos de activación de IRF3 y NF-κB**

[0879] Se mantuvieron células duales THP-1 (Invivogen) en medio RPMI1640 con la adición de FBS al 10 %, zeocina 100

5  $\mu\text{g/ml}$ , blasticidina 10  $\text{mg/ml}$ . Se agregaron células en una placa de ensayo de fondo plano de 96 pocillos a razón de 100.000 por pocillo en 100  $\mu\text{l}$  completos. RPMI medio. Los compuestos de prueba se prepararon por dilución en serie en medio RPMI completo y se transfirieron 100  $\mu\text{l}$  de compuestos de prueba a cada pocillo correspondiente. La placa de ensayo se incubó a 37 °C,  $\text{CO}_2$  al 5 % durante 24 horas. Después de la incubación durante la noche, se recogieron 20  $\mu\text{L}$  de los sobrenadantes del cultivo, seguido de la adición de 180  $\mu\text{L}$  de QUANTI -Blue (Invivogen) para evaluar la actividad de IRF<sub>3</sub>. La cantidad de activación de IRF<sub>3</sub> se evaluó leyendo la absorbancia a 620-655 nm con un lector de microplacas

10 Para determinar la activación de NF- $\kappa$ B, se transfirieron otros 20 $\mu\text{l}$  de sobrenadante de cultivo a una placa blanca de 96 pocillos, seguido de la adición de 50 ml de solución de ensayo Quanti-Luc™ (Invivogen). La cantidad de activación de NF- $\kappa$ B inducida por los compuestos de ensayo se determinó mediante la luminiscencia por encima del control no tratado. La determinación de CE<sub>50</sub> se realizó ajustando la curva de actividad de control porcentual frente al logaritmo de la concentración del compuesto usando el software GraphPad Prism 6,0.

15 **[0880]** La CE<sub>50</sub> en la activación de IRF<sub>3</sub> para los compuestos de los Ejemplos se presenta en la **Tabla 1** (+ se refiere a una CE<sub>50</sub> de < 1000 nM; ++ se refiere a una CE<sub>50</sub> de < 200 nM) y la **Tabla 2** (A se refiere a una CE<sub>50</sub> de  $\leq$  50 nM; B se refiere a una CE<sub>50</sub> de >50 a 200 nM; c se refiere a una CE<sub>50</sub> de >200 a 500 nM; B se refiere a una CE<sub>50</sub> de >500 a 1000 nM).

20

**Tabla 1.**

Ejemplo N°	THP1 IRF3 CE <sub>50</sub> (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	++
7	+
8	+
9	+
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	+
26	+
27	++
28	++

**Tabla 2**

Ejemplo N°	THP1 IRF3 CE <sub>50</sub> (nM)
1	B
2	C
4	D
5	B
6	A
7	C
8	D
9	C
10	A

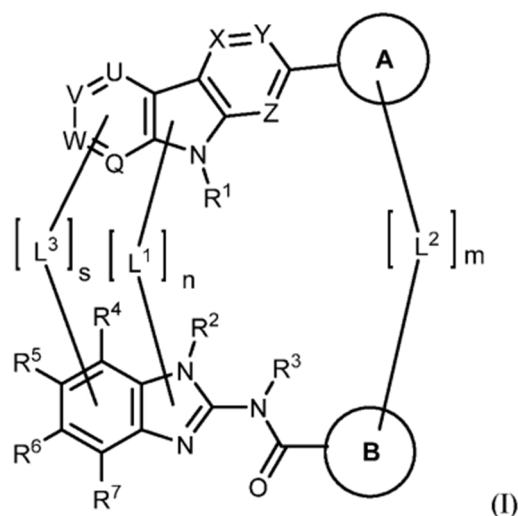
# ES 2 929 415 T3

(Continuación)

Ejemplo N°	THP1 IRF3 CE <sub>50</sub> (nM)
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	B
24	A
25	C
26	D
27	A
28	A
29	A
30	B
31	B
32	A
33	D
34	A
35	A
36	A
37	C
38	B
39	A
40	A
41	A
42	B
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	C
59	B

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

U es N o CR<sup>U</sup>;

V es N o CR<sup>V</sup>;

W es N o CR<sup>W</sup>;

Q es N o CR<sup>Q</sup>;

donde U=V=W=Q se selecciona de CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=CR<sup>V</sup>-N=N, N=CR<sup>V</sup>-CR<sup>W</sup>=N, N=CR<sup>V</sup>-N=CR<sup>Q</sup>, CR<sup>U</sup>=N-CR<sup>W</sup>=N, N=N-CR<sup>W</sup>=N y N=CR<sup>V</sup>-N=N;

R<sup>U</sup>, R<sup>V</sup>, R<sup>W</sup> y R<sup>Q</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo C<sub>1-4</sub> de 5-10 miembros alquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,

cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a8</sup>, SR<sup>a8</sup>, C(=O)R<sup>b8</sup>, C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>, OC(=O)R<sup>b8</sup>, OC(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)OR<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros cada uno de los alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> y R<sup>d8</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-6</sub> alqueno, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y cada heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a10</sup>, SR<sup>a10</sup>, C(=O)R<sup>b10</sup>, C(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(=O)OR<sup>a10</sup>, OC(=O)R<sup>b10</sup>, OC(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)OR<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b10</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a10</sup>, R<sup>c10</sup> y R<sup>d10</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b10</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

X es N o CR<sup>X</sup>;  
Y es N o CR<sup>Y</sup>;  
Z es N o CR<sup>Z</sup>;

donde i) X, Y y Z son CR<sup>X</sup>, CR<sup>Y</sup> y CR<sup>Z</sup> respectivamente, o ii) solo uno de X, Y y Z es N, o iii) solo dos de X, Y y Z son N;

R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, 4-10 heterocicloalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub> de miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a0</sup>, SR<sup>a0</sup>, C(=O)R<sup>b0</sup>, C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=O)OR<sup>a0</sup>, OC(=O)R<sup>b0</sup>, OC(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)OR<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=O)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b0</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, NR<sup>c0</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b0</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c0</sup>R<sup>d0</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> son cada uno o opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a0</sup>, R<sup>c0</sup> y R<sup>d0</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-

alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>b0</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alquino C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub> alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alquino C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

10 El resto del anillo A se selecciona de cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R<sup>A</sup> seleccionados independientemente grupos;

El resto del anillo B se selecciona de cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R<sup>b</sup> seleccionados independientemente grupos;

15 n es 0 o 1;  
m es 0 o 1;  
s es 0 o 1;  
en la que n + m + s = 1 o 2;

20 cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;  
cuando m es 1, uno de R<sup>A</sup> y uno de R<sup>b</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;  
cuando s es 1, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;  
L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R-, -R-R-R-, -Cy-, -R-Cy-, -Cy-R-, -R-Cy-R-, -R-R-Cy-, -Cy-R-R-, y -Cy-R-Cy-;

25 cada R es independientemente M, alqueno C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>1,6</sub>-M, M-alqueno C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>1,6</sub>-M-alqueno C<sub>1,6</sub>, M-alqueno C<sub>1,6</sub>-M, alqueno C<sub>2,6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>-M-alqueno C<sub>2,6</sub>, M-alqueno C<sub>2,6</sub>-M, alqueno C<sub>2,6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>-M-alqueno C<sub>2,6</sub> o M-alqueno C<sub>2,6</sub>-M, en el que cada uno de dichos alqueno C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub> y alqueno C<sub>2,6</sub> es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de los grupos R<sup>G</sup>;

30 cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C<sub>3,14</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

35 cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L-</sup>, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L-</sup>, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>, o -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L-</sup>, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L-</sup>;

40 cada R<sup>L</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1,3</sub>, alqueno C<sub>2,3</sub>, alqueno C<sub>2,3</sub> y haloalquilo C<sub>1,3</sub>;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, heteroarilo de 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

45 cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, heteroarilo de 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

50 cada R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup> y R<sup>d1</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

55 cada R<sup>b1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

60 cada R<sup>b1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

65 cada R<sup>b1</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1,6</sub>, haloalquilo C<sub>1,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, alqueno C<sub>2,6</sub>, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, arilo C<sub>6,10</sub>-alquilo C<sub>1,4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

10-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>A1</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> y R<sup>d2</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>b2</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> de heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>B1</sup> seleccionados independientemente;

15 cada R<sup>A1</sup> y R<sup>B1</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a12</sup>, SR<sup>a12</sup>, C(=O)R<sup>b12</sup>, C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=O)OR<sup>a12</sup>, OC(=O)R<sup>b12</sup>, OC(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)R<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)OR<sup>b12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=O)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b12</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, NR<sup>c12</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>C12</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B12</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c12</sup>R<sup>d12</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

20 cada R<sup>a12</sup>, R<sup>c12</sup> y R<sup>d12</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

25 cada R<sup>B12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

30 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo-alquilo C<sub>1-4</sub> de 5-10 miembros cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>2a</sup> seleccionados independientemente;

35 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

40 R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

45 R<sup>5</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo 5 de 10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OW<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(=O)R<sup>b5</sup>, C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=O)OR<sup>a5</sup>, OC(=O)R<sup>b5</sup>, OC(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)OR<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>B5</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,

50

55

60

65





alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que
- (a) U es CR<sup>U</sup> y/o  
 (b) R<sup>U</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, y/o  
 (c) V es CR<sup>V</sup>, y/o  
 (d) W es CR<sup>W</sup>, y/o  
 (e) R<sup>W</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, y/o  
 (f) Q es CR<sup>Q</sup>, y/o  
 (g) cada R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino.
- 10
- 15
- 20 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- 25
- (a) R<sup>V</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y/o  
 (b) R<sup>Q</sup> es H o OR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente OH o alcoxi C<sub>1-3</sub> y/o  
 (c) X es CR<sup>X</sup>, y/o  
 (d) R<sup>X</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y/o  
 (e) R<sup>X</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30
- 35 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que
- (a) Y es CR<sup>Y</sup>, opcionalmente en el que: R<sup>Y</sup> se selecciona de H, halo y CN, o  
 (b) Y es N.
- 40 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- (a) Z es CR<sup>Z</sup>, opcionalmente en el que R<sup>Z</sup> se selecciona de H, halo y CN,  
 (b) Z es N.
- 45 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
- 50 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que
- (a) R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup> S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup> S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente, y/o  
 (b) cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> es seleccionado independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente; y cada R<sup>b4</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente, y/o  
 (c) R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, y/o  
 (d) El resto del anillo A es heteroarilo de 5 miembros, que es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente, y/o  
 (e) la fracción del anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup>
- 55
- 60
- 65

seleccionados independientemente grupos, y/o

(f) cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y/o

(g) el resto de anillo B es un heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente, y/o

5 (h) el resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente, y/o

(i) cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y/o

(j) L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de -R-R- y -R-R-R-, y/o

(k) cada R es independientemente alquilenilo C<sub>1-6</sub> o alquenileno C<sub>2-6</sub>, o

10 (l) L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y L<sup>3</sup> son cada uno independientemente -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

9. 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

15 U es CR<sup>U</sup>;

V es CR<sup>V</sup>;

W es CR<sup>W</sup>;

Q es CR<sup>Q</sup>;

R<sup>U</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

20 R<sup>V</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>W</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>Q</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X es CR<sup>X</sup>;

25 R<sup>X</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

Y es N o CR<sup>V</sup>;

R<sup>Y</sup> se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

Z es N;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub> y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo;

R<sup>3</sup> es H;

El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

35 El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

n es 0 o 1;

40 m es 0 o 1;

s es 0 o 1;

donde n + m + s = 1 o 2;

cuando n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>1</sup>;

45 cuando m es 1, uno de R<sup>a</sup> y uno de R<sup>b</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>2</sup>;

cuando s es 1, R<sup>Q</sup> y R<sup>4</sup> tomados juntos forman un grupo de enlace L<sup>3</sup>;

L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-;

L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-;

y L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-.

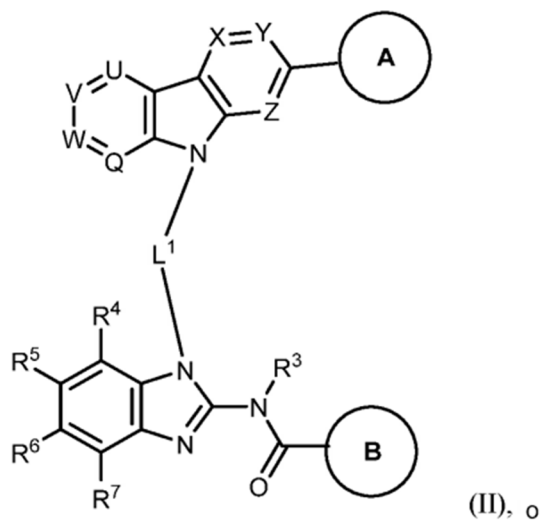
50 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-6, 8 y 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula (II):

5

10

15

20



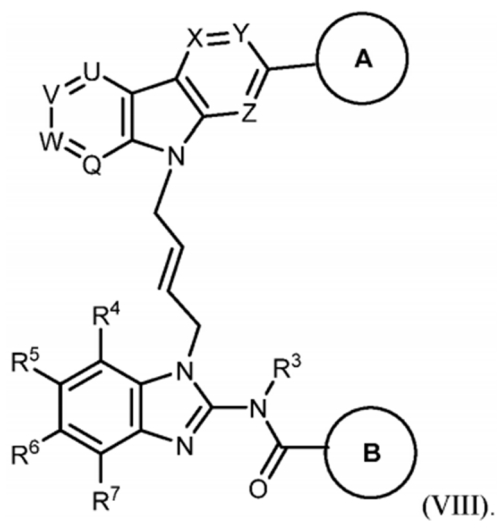
que tiene la Fórmula (VIII):

25

30

35

40



45

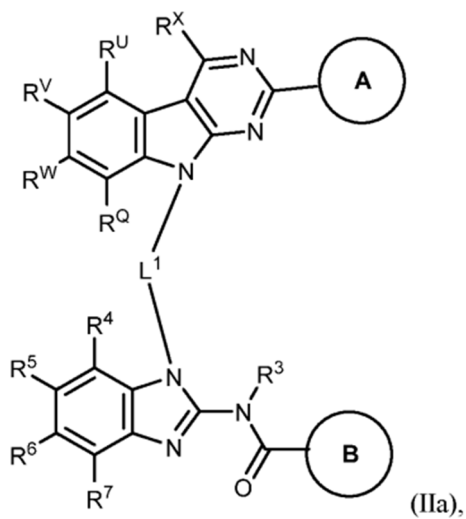
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 8 o 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene Fórmula (IIa):

50

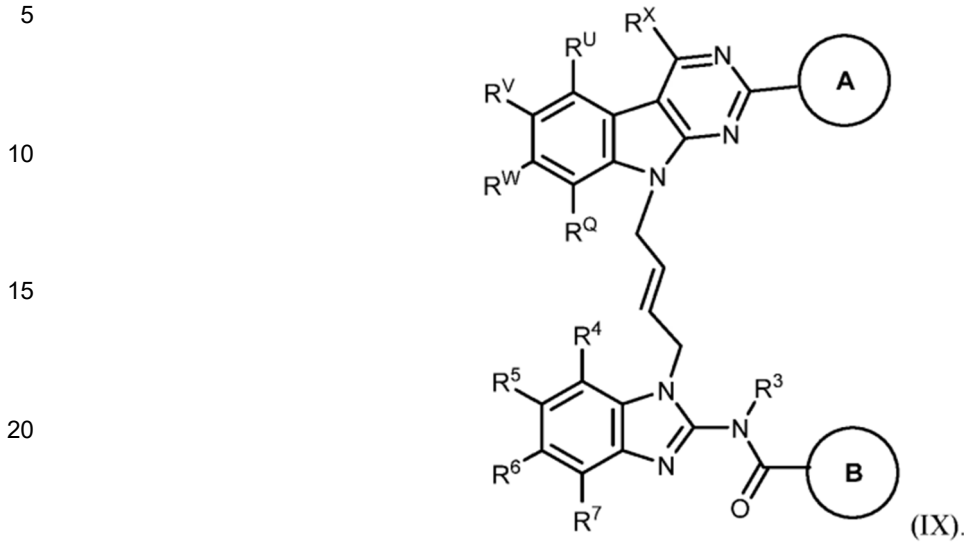
55

60

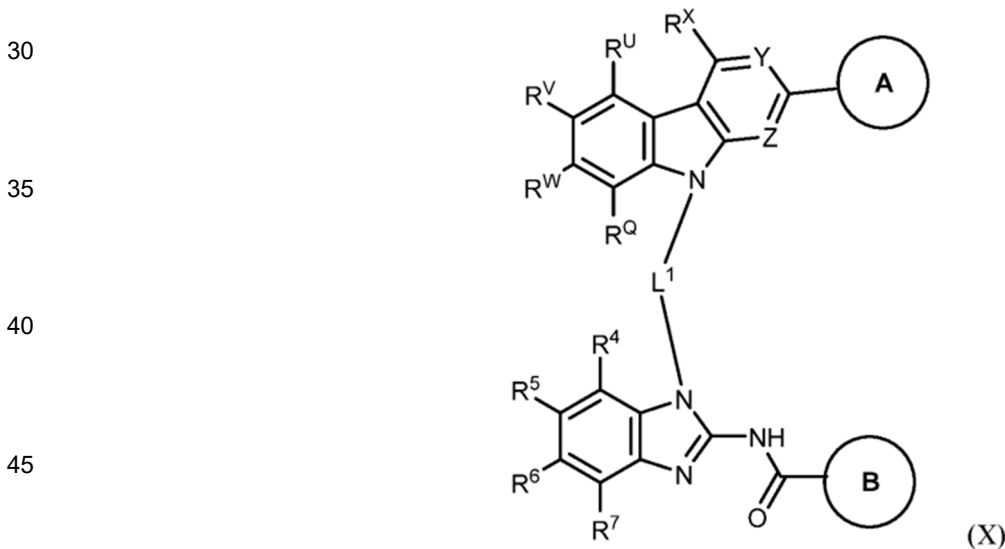
65



o que tiene la Fórmula (IX):



12. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

55  $R^U$ ,  $R^V$  y  $R^W$  se seleccionan cada uno independientemente de H, D, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , ciano-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , HO-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , amino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )amino, tio, alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfinilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonylo  $\text{C}_{1-6}$ , carbamilo, alquilcarbamilo  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarbonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , alquilsulfonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , aminosulfonylo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilaminosulfonylo  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminosulfonylo, aminosulfonylamino, alquilaminosulfonylamino  $\text{C}_{1-6}$ , di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminosulfonylamino, aminocarbonilamino, alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ carbonilamino, y di(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )aminocarbonilamino;  $R^Q$  se selecciona de H, D, halo, CN,  $\text{NO}_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , -alqueno  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{R}^{80}$ , -alqueno  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{R}^{90}$ , -alqueno  $\text{C}_{1-6}$  OR<sup>80</sup>, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ eno-NHR<sup>80</sup>, alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ -alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , heteroarilo-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  de 5-10 miembros, OR<sup>a</sup>, O f, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)O a, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo

C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>b</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>f</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>80</sup>, -OR<sup>80</sup>, R<sup>90</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a8</sup>, SR<sup>a8</sup>, C(=O)R<sup>b8</sup>, C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=O)OR<sup>a8</sup>, OC(=O)R<sup>b8</sup>, OC(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)OR<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=O)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b8</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, NR<sup>c8</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b8</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c8</sup>R<sup>d8</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y 5-6 cada heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub> de miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a8</sup>, R<sup>c8</sup> y R<sup>d8</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a10</sup>, SR<sup>a10</sup>, C(=O)R<sup>b10</sup>, C(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(=O)OR<sup>a10</sup>, OC(=O)R<sup>b10</sup>, OC(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)OR<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=O)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b10</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, NR<sup>c10</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b10</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a10</sup>, R<sup>c10</sup> y R<sup>d10</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>9</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b10</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7

miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1,4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 6 aminoácidos;

R<sup>90</sup> es una cadena lineal de fórmula-(O-alquileo C<sub>2,4</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>G</sup>, en la que z es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es N o CR<sup>V</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3,4</sub>;

El resto del anillo A es heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

El resto de anillo B es heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

L<sup>1</sup> se selecciona de -R-R- y -R-R-R-;

cada R es independientemente M, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>-M-alqueno C<sub>1-6</sub>, M-alqueno C<sub>1-6</sub>-M, alqueno C<sub>2-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>-M-alqueno C<sub>2-6</sub>, M-alqueno C<sub>2-6</sub>-M, alqueno C<sub>2-6</sub>-M, M-alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>-M-alqueno C<sub>2-6</sub> o M-alqueno C<sub>2-6</sub>-M, en el que cada uno de dichos alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alqueno C<sub>2-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de los grupos R<sup>G</sup>;

cada M es independientemente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>C(O)-, -NR<sup>L</sup>C(O)O-, -NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>-, -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-, o -NR<sup>L</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

siempre que cuando M esté unido a un átomo de nitrógeno, entonces M se seleccione entre -C(O)-, -C(O)NR<sup>L</sup>-, -C(O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>L</sup>-;

cada R<sup>L</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3,4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3,4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3,4</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3,4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, HO-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilamino C<sub>1-6</sub>carbonilamino y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilamino;

R<sup>4</sup> es H, D, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-R<sup>80</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-R<sup>90</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>eno-OR<sup>80</sup>, -alqueno C<sub>1-6</sub> NHR<sup>80</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a4</sup>, OR<sup>f4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(=O)R<sup>b4</sup>, C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=O)OR<sup>a4</sup>, OC(=O)R<sup>b4</sup>, OC(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)OR<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, o S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y alquilo C<sub>1-4</sub> de heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> y R<sup>d4</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b4</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f4</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>80</sup>, R<sup>90</sup>, -OR<sup>80</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,

cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a9</sup>, SR<sup>a9</sup>, C(=O)R<sup>b9</sup>, C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, OC(=O)R<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b9</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo C<sub>1-4</sub> de 5-6 miembros cada uno de los alquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f4</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R<sup>80</sup>, -OR<sup>80</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, O a<sup>11</sup>, SR<sup>a11</sup>, C(=O)R<sup>b11</sup>, C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=O)OR<sup>a11</sup>, OC(=O)R<sup>b11</sup>, OC(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)OR<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=O)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b11</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, NR<sup>c11</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup> R<sup>d11</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup>, y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c11</sup> R<sup>d11</sup>, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, 4-7 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>A11</sup>, R<sup>C11</sup> y R<sup>D11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>B11</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

y cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino.

### 13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que:

(a) R<sup>Q</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup> y OR<sup>f</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R<sup>90</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a8}$ ,  $C(=O)OR^{a8}$ ,  $OC(=O)R^{b8}$ ,  $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ , y  $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ ;

5 cada  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  y  $R^{d8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;

10 cada  $R^{b8}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;

15 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$  y  $C(=O)OR^{a10}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

20 cada  $R^{a10}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2  $R^G$  seleccionados independientemente grupos;

$R^{80}$  es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;

y  $R^{90}$  es una cadena lineal de fórmula-(O-alquileo  $C_{2-4}$ ) $_z$ - $R^G$ , en la que z es 1, 2, 3 o 4, o

(b)  $R^4$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a4}$  y  $OR^{f4}$ , en los que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

25  $R^{4a}$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo- $C_{1-4}$  de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

30  $R^{f4}$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $R^{90}$  y  $-NHR^{80}$ ;

cada  $R^{4a}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a9}$ ,  $C(=O)OR^{a9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ , y  $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ ;

35 cada uno  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

40 cada  $R^{b9}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

45 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$  y  $C(=O)OR^{a11}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

50 cada  $R^{a11}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{c11}$  y  $R^{d11}$  seleccionado independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

$R^{80}$  es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;

y  $R^{90}$  es una cadena lineal de fórmula-(O-alquileo  $C_{2-4}$ ) $_z$ - $R^G$ , en la que z es 1, 2, 3 o 4, o

(c)  $R^V$  es H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-4}$  haloalquilo, carbamilo o  $C_{1-4}$  alquilcarbamilo;

55  $R^U$  y  $R^W$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^Q$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^a$  y  $OR^f$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;

$R^a$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo- $C_{1-4}$  de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;

60  $R^f$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $R^{90}$  y  $-NHR^{80}$ ;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a8}$ ,  $C(=O)OR^{a8}$ ,  $OC(=O)R^{b8}$ ,  $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ , y  $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ ;

65 cada  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  y  $R^{d8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;

cada R<sup>b8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>10</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a10</sup>, NR<sup>c10</sup>R<sup>d10</sup> y C(=O)OR<sup>a10</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a10</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>80</sup> es una cadena peptídica lineal que tiene de 2 a 4 aminoácidos;

R<sup>90</sup> es una cadena lineal de fórmula-(O-alkileno C<sub>2-4</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>G</sup>, en la que z es 1, 2, 3 o 4;

Y es N o CR<sup>Y</sup>;

Z es N o CR<sup>Z</sup>;

donde al menos uno de Y o Z es N;

R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>a</sup> seleccionados independientemente;

El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

L<sup>1</sup> se selecciona de -R-R- y -R-R-R-;

cada R es independientemente alquilenilo C<sub>1-3</sub> o alquilenilo C<sub>2-3</sub>;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a4</sup> y OR<sup>f4</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>4a</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>6</sup> es H, halo, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, carbamilo o alquilcarbamilo C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>a4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>f4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R<sup>90</sup> y -NHR<sup>80</sup>;

cada R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a9</sup>, C(=O)OR<sup>a9</sup>, OC(=O)R<sup>b9</sup>, OC(=O)NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>R<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>C(=O)R<sup>b9</sup>, NHC(=O)NHR<sup>d9</sup>, NR<sup>c9</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b9</sup>, y NR<sup>c9</sup>C(=O)OR<sup>b9</sup>, cada uno R<sup>a9</sup>, R<sup>c9</sup> y R<sup>d9</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>b9</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>11</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a11</sup>, NR<sup>c11</sup>R<sup>d11</sup> y C(=O)OR<sup>a11</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>A11</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>C11</sup> y R<sup>d11</sup> seleccionado independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>G</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>G</sup> se selecciona independientemente de H, D, OH, NO<sub>2</sub>, CN, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilenilo C<sub>2-3</sub>, alquilenilo C<sub>2-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-3</sub>, HO-alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, tio, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, carbamilo, alquilcarbamilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C<sub>1-3</sub>, di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C<sub>1-3</sub> y di(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, o

(d) R<sup>V</sup> es H o carbamilo;

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

R<sup>Q</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>a</sup> y OR<sup>f</sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y heterocicloalquilo-C<sub>1-4</sub> de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a8}$ ,  $C(=O)OR^{a8}$ ,  $OC(=O)R^{b8}$ ,  $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}R^{d8}$ ,  $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d8}$ ,  $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ , y  $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ ;

cada  $R^{a8}$ ,  $R^{c8}$  y  $R^{d8}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{10}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{b8}$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 seleccionados independientemente  $R^{10}$  grupos;

cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a10}$ ,  $NR^{c10}R^{d10}$  y  $C(=O)OR^{a10}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{a10}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

Y es N o  $CR^Y$ ;

Z es N o  $CR^Z$ ;

donde al menos uno de Y o Z es N;

$R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-3}$ ;

El resto de anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^a$  seleccionados independientemente;

El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^b$  seleccionados independientemente;

$L^1$  es alquilenilo  $C_{3-6}$ ;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a4}$  y  $OR^{f4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{4a}$  seleccionados independientemente;

$R^6$  es H o carbamilo;

cada uno de  $R^5$  y  $R^7$  se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^{a4}$  se selecciona de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  y heterocicloalquilo- $C_{1-4}$  de 4-7 miembros cada uno de los alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^8$  seleccionados independientemente;

$R^{f4}$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $R^{90}$  y  $-NHR^{80}$ ;

cada  $R^{4a}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a9}$ ,  $OC(=O)R^{b9}$ ,  $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}R^{d9}$ ,  $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ ,  $NHC(=O)NHR^{d9}$ ,  $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ , y  $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ ,  $R^{80}$  es una cadena peptídica lineal que tiene 2 -4 aminoácidos;

$R^{90}$  es una cadena lineal de fórmula-(O-alquilenilo  $C_{2-4}$ ) $_z$ - $R^G$ , en la que z es 1, 2, 3 o 4;

cada  $R^{a9}$ ,  $R^{c9}$  y  $R^{d9}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{b9}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{11}$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de H, halo, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^{a11}$ ,  $NR^{c11}R^{d11}$  y  $C(=O)OR^{a11}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{A11}$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

cada  $R^{C11}$  y  $R^{D11}$  seleccionado independientemente de H y alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^G$  seleccionados independientemente;

y cada  $R^G$  se selecciona independientemente de H, OH, CN, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , amino  $C_{1-3}$ , alquilamino  $C_{1-3}$ , di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino, y carboxi.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el resto del anillo A es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^a$  seleccionados independientemente; El resto de anillo B es un anillo de pirazol, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos  $R^b$  seleccionados independientemente; cada  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $L^1$  es  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ .

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 12, seleccionado de:

(a) (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirrido[4,5-b]indol-6-carboxamida;

(E)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[4,5-b]indol-9-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida; y
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida; o
- una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o
- (b) (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido [4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-hidroxiopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-metoxi-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il) 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-morfolinopropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-5-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-3-ciano-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida;
- (E)-5-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-4-ciano-3-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida; y
- (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol 1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida; o
- una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o

(c) (E)-9-(4-(5-carbamoil-7-(3-cianopropoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;

- 5 (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- 10 (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- 15 (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida;
- 20 (E)-9-(4-(7-(3-aminopropoxi)-5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- 25 Ácido (E)-5-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-5-oxopentanoico;
- 30 (E)-2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etilo 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato;
- 35 (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxi)etoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- 40 (6S,9S,12S,15S)-15-amino-1-((5-carbamoil-1-((E)-4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)-6,9-bis(carboximetil)-12-(3-guanidinopropil)-5,8,11,14-tetraoxo-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oico;
- 45 (E)-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-morfolino)etoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-6-carboxamida;
- 50 Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)propanoico;
- 55 Ácido (E)-2-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)oxi)acético;
- 60 (E)-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)carbamoil)glicina;
- 65 Ácido (S,E)-3-amino-4-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico;
- Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico;
- Ácido (E)-3-(2-(2-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etoxi)etoxi)propanoico;
- Ácido (E)-4-(N-(3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)sulfamoil)butanoico;
- Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico;
- Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico;
- Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico;
- Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico;
- Ácido (E)-5-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-

metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilamino)-5-oxopentanoico;

Ácido (E)-3-(3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propilcarbamoiloxi)propanoico;

Ácido (E)-3-((3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propoxi)carbonilamino)propanoico;

Ácido (E)-3-(2-(2-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etoxi)etoxi)propanoico;

Ácido (E)-3-(2-(2-(2-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico;

Ácido (E)-4-(4-(2-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-1-il)butanoico;

Ácido (E)-2-(4-(2-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-1-carboniloxi)acético;

Ácido (E)-3-((3-(6-carbamoil-9-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-8-iloxi)propoxi)carbonilamino)propanoico;

Ácido (E)-3-(((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-8-(2-(2-(2-carboxietoxi)etoxi)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propoxi)carbonil)amino)propanoico; y

Ácido (E)-4-((3-((5-carbamoil-1-(4-(6-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-8-(3-metoxipropoxi)-9H-pirimido[4,5-b]indol-9-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)amino)-4-oxobutanoico; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por STING en un ser humano que lo necesite.

19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 18, donde la enfermedad o trastorno es

(a) cáncer, o

(b) una enfermedad infecciosa, o

(c) enfermedad de células falciformes o anemia de células falciformes.