

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 967**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2012 PCT/US2012/030640**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135160**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2012 E 12711551 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2691384**

54 Título: **(Aralquilamino sustituido en alfa y heteroarilalquilamino)pirimidinil y 1,3,5-triazinil benzimidazoles, composiciones farmacéuticas que los contienen, y estos compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

28.03.2011 US 201161468502 P
02.09.2011 US 201161530859 P
16.11.2011 US 201161560699 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

MEI PHARMA, INC. (100.0%)
11975 El Camino Real, Suite 101
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

BROWN, S., DAVID y
MATTHEWS, DAVID, J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 967 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

(Aralquilamino sustituido en alfa y heteroarilalquilamino)pirimidinil y 1,3,5-triazinil benzimidazoles, composiciones farmacéuticas que los contienen, y estos compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud provisional U.S Nros. 61/468,502, presentada el 28 de marzo de 2011; 61/530,859, presentado el 2 de septiembre de 2011; y 61/560,699, presentado el 16 de noviembre de 2011.

Campo

10 En la presente se proporcionan (aralquilamino sustituido en alfa o heteroarilalquilamino)pirimidinil y 1,3,5-triazinil benzimidazoles, y sus composiciones farmacéuticas, preparación y los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención para usar en los procedimientos para tratar enfermedades proliferativas.

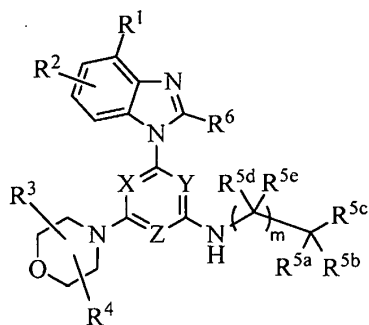
Antecedentes

15 Las fosfoinositido-3-quinasas (PI3Ks) son un grupo de quinasas lipídicas, que fosforilan el 3-hidroxilo de fosfoinositidos. Se clasifican en al menos tres clases (clases I, II, y III) y cumplen un papel importante en la señalización celular (Stefens et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2005, 5, 357). Las enzimas de clase I se clasifican además en las clases Ia y Ib sobre la base de su mecanismo de activación. Los PI3K de clase Ia son estructuras heterodiméricas que consisten en una subunidad catalítica (p110 α , p110 β , o p110 δ) en complejo con una subunidad p85 reguladora, mientras que PI3K de clase Ib (p110 γ) es estructuralmente similar pero carece de la subunidad reguladora p85, y en su lugar es activada por las subunidades de $\beta\gamma$ de las proteínas G heterotriméricas (Walker et al., Mol. Cell. 2000, 6, 909).

20 Las PI3K cumplen una variedad de papeles en la fisiología del tejido normal (Foukas & Shepherd, Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 330; Shepherd, Acta Physiol. Scand. 2005, 183, 3), con p110 α que tiene un papel específico en el crecimiento del cáncer, p110 β en la formación de trombos mediada por la integrina $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (Jackson et al., Nat. Med. 2005, 11, 507), p110 γ en inflamación, artritis reumatoide y otros estados de inflamación crónica (Barber et al., Nat. Med. 2005, 11, 933, Camps et al., Nat. Med. 2005, 11, 936, Rommel et al., Nat. Rev. 2007, 7, 191, e Ito et al., J. Pharm. Exp. Therap. 2007, 321, 1). El documento WO 2011/005119 describe ciertos pirimidinil y 1,3,5-triazinil benzimidazoles, sus composiciones farmacéuticas, preparación y sus usos como agentes o fármacos para terapia del cáncer, ya sea solos o en combinación con radiación y/o otros fármacos anticancerosos. El documento WO 2010/110685 describe ciertas pirimidinil y 1,3,5-triazinil benzimidazol sulfonamidas, sus composiciones farmacéuticas, preparación y sus usos como agentes o fármacos para terapia del cáncer, ya sea solos o en combinación con radiación y/u otros fármacos anticáncer. El documento EP 2 397 479 describe ciertos derivados de triazina sustituidos en posición 3 o pirimidina sustituida en posición 3 que presentan una acción inhibitora selectiva PI3K δ , y/o una acción inhibitora de la producción de IL-2, y/o una acción inhibitora de la proliferación de células B y pueden ser agentes para prevenir o tratar el rechazo en el trasplante de diversos órganos, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, tumor hematológico o similar. El documento WO 2012/020762 describe ciertos compuestos de heteroanillo que tienen una actividad inhibitora selectiva de PI3K δ , y/o una actividad inhibitora de la producción de IL-2, y/o una actividad inhibitora de la proliferación de células B. Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de PI3K para tratar cáncer y/o enfermedades inflamatorias.

Resumen de la descripción

En la presente se describe un compuesto de fórmula I:



40

(I)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CR^X, con la condición de que al menos dos de X, Y, y Z son átomos de nitrógeno; donde R^X es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R¹ y R² son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en que cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^{1b} y R^{1c} juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo;

10 R³ y R⁴ son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ se unen entre sí para formar un enlace, alquilenilo C₁₋₆, heteroalquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, o heteroalquenilenilo C₂₋₆;

15 R^{5a} es (a) hidrógeno o halo; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

20 R^{5b} es (a) halo; (b) alquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})_n-(arilo C₆₋₁₄) o -(CR^{5f}R^{5g})_n-heteroarilo;

25 R^{5d} y R^{5e} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno o halo; (b) alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

30 R^{5f} y R^{5g} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno o halo; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; o (d) cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, el R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, o -SO₂-alquilo C₁₋₆;

m es 0 o 1; y

40 n es 0, 1, 2, 3, o 4;

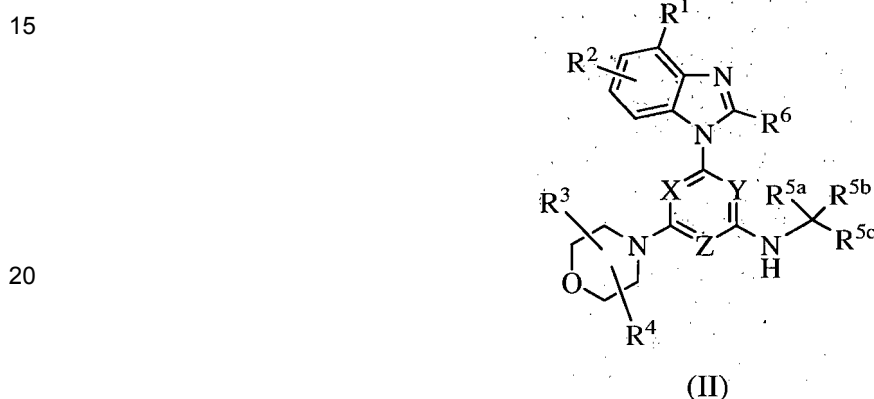
en la que cada alquilo, alquilenilo, heteroalquilenilo, alquenilo, alquenilenilo, heteroalquenilenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, y R^{5g} está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q, en la que cada sustituyente Q se selecciona de modo independiente de (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en la que cada R^a, R^b, R^c, y R^d, es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b y R^c, juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo, que además está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a;

55 en la que cada Q^a se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -

5 C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo.

10 m puede ser 0; y R^{5a} y R^{5b} puede ser de modo independiente (a) halo; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; como se define en la presente.

25 En la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Además, en la presente se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para usar en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K en un sujeto, en la que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 En la presente se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para usar en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3Kδ en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

40 En la presente se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para usar en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad proliferativa en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 En la presente se proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento para modular la actividad de PI3K, en el que el procedimiento comprende poner en contacto a PI3K con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En la presente se proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento para modular la actividad de PI3K δ , en el que el procedimiento comprende poner en contacto PI3K δ con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una de sal, solvato o hidrato del mismo.

5 En la presente se proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento para modular selectivamente la actividad de PI3K δ , en el que el procedimiento comprende poner en contacto PI3K δ con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

10 Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en la presente, a continuación se define una serie de términos.

15 Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, farmacología medicinal y farmacología descripta en la presente son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente generalmente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica al que pertenece esta divulgación.

20 El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento" significa que incluyen aliviar o anular un trastorno, enfermedad, o afección o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la causa del trastorno, enfermedad o afección.

25 Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" significa que incluyen un procedimiento para retrasar y/o evitar el inicio de un trastorno, enfermedad, o afección, y/o sus síntomas acompañantes; impedir que un sujeto adquiera el trastorno, enfermedad, o afección; o reducir el riesgo del sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad, o afección.

30 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en alguna medida, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad, o afección que se está tratando. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que es buscada por el investigador, veterinario, médico o clínico.

35 El término "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, proporcional con una relación de riesgo/beneficio razonable. Ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation y Formulation, 2nd Edición, Gibson Ed., CRC Press LLC: 45 Boca Raton, FL, 2009*

50 El término "aproximadamente" o "en forma aproximada" significa un error aceptable para un valor particular determinado por los expertos en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "en forma aproximada" significa 1, 2, 3, o 4 desvíos estándares. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "en forma aproximada" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o rango determinado.

Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de a trastorno, enfermedad, o afección. Como se usa en la presente, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de compuesto descrito en la presente.

El término "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección.

5 El término "natural" o "nativo" cuando se usa en conexión con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células huésped, y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y no son manipulados por el hombre. De manera similar, "no natural" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido estructuralmente modificado o sintetizado por el hombre.

10 El término "PI3K" se refiere a una fosfoinositido 3-quinasa o variante de la misma, que es capaz de fosforilar el anillo de inositol de PI en la posición D-3. El término "variante de PI3K" se considera que incluye proteínas sustancialmente homólogas a una PI3K nativa, es decir, proteínas que tienen una o más supresiones, inserciones, o sustituciones de Las supresiones de aminoácidos naturales o no naturales (por ejemplo, derivados de PI3K, homólogos y fragmentos), en comparación con la secuencia de aminoácidos de una PI3K nativa. La secuencia de aminoácidos de una variante de PI3K es al menos aproximadamente 80% idéntica, al menos aproximadamente 90% idéntica, o al menos aproximadamente 95% idéntica a una PI3K nativa. Los ejemplos de PI3K incluyen, p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR, y DNA-PK. Véase, Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Aguafiel, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; y Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312. Las PI3K se clasifican en al menos cuatro clases. La Clase I incluye p110 α , p110 β , p110 δ , y p110 γ . La Clase II incluye PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , y PI3K-C2 γ . La Clase III incluye Vps34. La Clase IV incluye mTOR, ATM, ATR, y DNA-PK. En ciertas realizaciones, la PI3K es una kinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de una kinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es una mutante de p110 α . Los ejemplos de mutantes p110 α incluyen, R³H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R, y H1047Y (Ikenoue et al., *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). En ciertas realizaciones, la PI3K es una kinasa de Clase II. En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , o PI3K-C2 γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es una kinasa de Clase III. En ciertas realizaciones, la PI3K es Vps34. En ciertas realizaciones, la PI3K es una kinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es mTOR, ATM, ATR, o DNA-PK.

30 Los términos "trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K" y "un trastorno, enfermedad, o afección mediada por PI3K" se refieren a un trastorno, enfermedad o afección caracterizada por una actividad PI3K anormal o desregulada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. La actividad funcional anormal de PI3K puede surgir como resultado de la sobreexpresión de PI3K en las células, expresión de PI3K en células que normalmente no expresan PI3K, o desregulación debida a activación constitutiva, causada, por ejemplo, por una mutación en PI3K. Un trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K puede estar mediado total o parcialmente por la actividad anormal de PI3K. En particular, el trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K es uno en que la modulación de una actividad de PI3K produce algún efecto sobre el trastorno, enfermedad o afección subyacente, por ejemplo, un inhibidor PI3K produce alguna mejoría en al menos algunos de los pacientes tratados.

40 El término "trastorno, enfermedad, o afección mediado por p108", "un trastorno, enfermedad, o afección mediado por p110 δ ", "trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K δ ", y "un trastorno, enfermedad, o afección mediado por PI3K δ " se refieren a un trastorno, enfermedad o afección caracterizada por una actividad p110 δ anormal o desregulada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. La actividad funcional p110 δ anormal puede surgir como resultado de la sobreexpresión p110 δ en células, expresión de p110 δ en células que normalmente no expresan p110 δ , o desregulación debida a activación constitutiva, causada, por ejemplo, por una mutación en p110 δ . Un trastorno, enfermedad o afección mediado por p110 δ puede estar mediado total o parcialmente por la actividad p110 δ anormal. En particular, el trastorno, enfermedad o afección mediado por p110 δ es uno en que la modulación de una actividad p110 δ produce algún efecto sobre el trastorno, enfermedad o afección subyacente, por ejemplo, un inhibidor de p110 δ produce una mejoría en al menos algunos de los pacientes tratados.

50 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q descritos en la presente. El término "alquilo" también abarca alquilo lineal y ramificado, a menos que se especifique de otro modo. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se usa en la presente, los grupos alquilo C₁₋₆ lineal y C₃₋₆ ramificado también se denominan como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo (que incluyen todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (que incluyen todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (que incluyen todas las formas isoméricas), y hexilo (que incluyen todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

60 El término "alquilenos" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilenos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q descritos en la presente. El término "alquilenos" abarca alquilenos lineal o ramificado, a menos que se especifique de otro modo. En ciertas realizaciones,

el alquileo es un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se usa en la presente, los grupos alquileo C₁₋₆ lineales y C3-6 ramificados también se denominan como "alquileo inferior". Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, metileno, etileno, propileno (que incluyen todas las formas isoméricas), n-propileno, isopropileno, butileno (que incluyen todas las formas isoméricas), n-butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno (que incluyen todas las formas isoméricas), y hexileno (que incluyen todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquileo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o a radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "heteroalquileo" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado que contiene uno o más heteroátomos cada uno seleccionado de modo independiente de O, S, y N en la cadena hidrocarbonada. Por ejemplo, el heteroalquileo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroalquileo es un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se usa en la presente, los grupos heteroalquileo C₁₋₆ lineal y C3-6 ramificado también se denominan como "heteroalquileo inferior". Los ejemplos de grupos heteroalquileo incluyen, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂-, y -CH₂CH₂S-. En ciertas realizaciones, el heteroalquileo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro, o cinco, en otra realización, un enlace doble carbono-carbono. El alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. El término "alqueno" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente, configuraciones "Z" y "E", como es apreciado por los expertos en la técnica. Como se usa en la presente, el término "alqueno" abarca alqueno lineal y ramificado a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, el alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alqueno incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización, un enlace doble carbono-carbono(s). El alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. De modo similar, el término "alqueno" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o de modo alternativo, configuraciones "E" y "Z". Como se usa en la presente, el término "alqueno" abarca alqueno lineal y ramificado, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, el alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado divalente insaturado lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarbonado divalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno, incluyen etenilo, alileno, propenileno, butenileno, y 4-metilbutenileno.

El término "heteroalqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización, un enlace doble carbono-carbono(s), - y que contiene uno o más heteroátomos cada uno seleccionado de modo independiente de O, S, y N en la cadena hidrocarbonada. El heteroalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. El término "heteroalqueno" abarca radicales que tienen una configuración "cis" o "trans" o una mezcla de estos, o de modo alternativo, una configuración "Z" o "E" o una mezcla de estos, apreciado por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el heteroalqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado divalente insaturado lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroalqueno es un radical hidrocarbonado divalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroalqueno incluyen -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂-, -CH=CHCH₂S-, o -CH=CHCH₂NH-.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización, un enlace triple carbono-carbono. El alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. El término "alquino" también abarca alquino lineal o ramificado, a menos que se especifique de otro modo. En ciertas

realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀), o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Por ejemplo, el alquinilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente con puente saturado cíclico y/o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, decalinilo, y adamantilo.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado cíclico con puente no aromático y/o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, el cicloalquenilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, o cicloheptenilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monovalente monocíclico y/o multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅), o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos anulares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. El arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros de cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftil(tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos arilo. En ciertas realizaciones, el aralquilo tiene de 7 a 30 (C₇₋₃₀), de 7 a 20 (C₇₋₂₀), o de 7 a 16 (C₇₋₁₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, bencilo, 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo. En ciertas realizaciones, el aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente o un grupo aromático policíclico monovalente que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados de modo independiente de O, S, N, y P en el anillo. Un grupo heteroarilo se une al resto de una molécula a través de su anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos, uno o dos átomos de S, uno a cuatro átomos de N y/o uno o dos átomos de P, con la condición de que el número total de heteroátomos de cada anillo es cuatro o menos y cada anillo contiene al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos anulares. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluye, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopirano, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoqui- nolínilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q descritos en la presente como.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico monovalente o sistema anular policíclico monovalente que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos seleccionados de modo independiente de O, S, N, y P; y los restantes átomos anulares son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos anulares. Un grupo heterociclilo se une al resto de una molécula a través de su anillo no aromático. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede ser espiró, fusionado o con puente y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden estar parcialmente o totalmente saturados o aromáticos. El heterociclilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produce la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de tales grupos heterocíclico incluyen, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopirano, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzothiopirano, benzoxazinilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropirano, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditanilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo,

oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazoli- nilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo, y 1,3,5-tritiano. En ciertas realizaciones, el heterociclilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

5 El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

El término "opcionalmente sustituido" se considera que significa que un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alquilenilo, heteroalquilenilo, alqueno, alquilenilo, heteroalquilenilo, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₆, y heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona de modo independiente de, por ejemplo, (a) oxo (=O), halo, ciano (-CN), y nitro (-NO₂); (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco, sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)RaR^d, -P(O)(ORa)R^d, -P(O)(ORa)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en el que cada R^a, R^b, R^c, y R^d, es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b, y R^c, juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a. Como se usa en la presente, todos los grupos que pueden estar sustituidos están "opcionalmente sustituidos" a menos que se especifique de otro modo.

En una realización, cada sustituyente Q^a se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo, y nitro; y (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)ReR^h, -P(O)(ORe)R^h, -P(O)(ORe)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es de modo independiente (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (ii) R^f y R^g juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heteroarilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refiere a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente 50%, no menos de aproximadamente 70%, no menos de aproximadamente 80%, no menos de aproximadamente 90%, no menos de aproximadamente 91%, no menos de aproximadamente 92%, no menos de aproximadamente 93%, no menos de aproximadamente 94%, no menos de aproximadamente 95%, no menos de aproximadamente 96%, no menos de aproximadamente 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de aproximadamente 99%, no menos de aproximadamente 99,5%, o no menos de aproximadamente 99,8%. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más del enantiómero deseado y aproximadamente 5% o menos del enantiómero menos preferido sobre el peso total del racemato en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro quiral. Los (+) y (-) se usan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada es girado por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto hace rotar el plano de luz polarizada hacia la izquierda o en sentido contrario a las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto hace rotar el plano de la luz polarizada hacia la derecha o en sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

El término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. En ciertas realizaciones, una variante isotópica de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, que incluyen hidrógeno (¹H), deuterio (²H), tritio (³H), carbono 11 (¹¹C), carbono 12 (¹²C), carbono 13 (¹³C), carbono 14 (¹⁴C), nitrógeno 13 (¹³N), nitrógeno 14 (¹⁴N), nitrógeno-15 (¹⁵N), oxígeno-14 (¹⁴O), oxígeno-15 (¹⁵O), oxígeno-16 (¹⁶O), oxígeno-17 (¹⁷O), oxígeno-18 (¹⁸O), flúor-17 (¹⁷F), flúor 18 (¹⁸F), fósforo 31 (³¹P), fósforo 32 (³²P), fósforo 33 (³³P), azufre-32 (³²S), azufre-33 (³³S), azufre-34 (³⁴S), azufre 35 (³⁵S), azufre 36 (³⁶S), cloro 35 (³⁵Cl), cloro 36 (³⁶Cl), cloro 37 (³⁷Cl), bromo 79 (⁷⁹Br), bromo 81 (⁸¹Br), yodo-123 (¹²³I), yodo-125 (¹²⁵I), yodo-127 (¹²⁷I), yodo-129 (¹²⁹I) y yodo-131 (¹³¹I). En ciertas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto está en una forma estable, es decir, no radiactiva. En ciertas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, que incluyen hidrógeno (¹H), deuterio (²H), carbono 12 (¹²C), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-14 (¹⁴N), nitrógeno-15 (¹⁵N), oxígeno-16 (¹⁶O), oxígeno-17 (¹⁷O), oxígeno-18 (¹⁸O), flúor-17 (¹⁷F), fósforo-31 (³¹P), azufre 32 (³²S), azufre 33 (³³S), azufre 34 (³⁴S), azufre 36 (³⁶S), cloro 35 (³⁵Cl), cloro 37 (³⁷Cl), bromo 79 (⁷⁹Br), bromo 81 (⁸¹Br) y yodo-127 (¹²⁷I). En ciertas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto está en una forma inestable, es decir, radiactiva. En ciertas

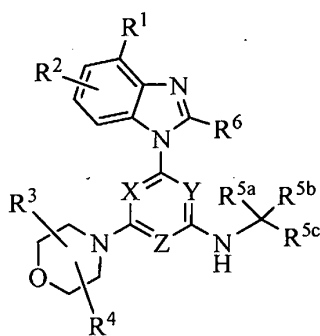
realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, que incluyen tritio (^3H), carbono 11 (^{11}C), carbono 14 (^{14}C), nitrógeno 13 (^{13}N), oxígeno -14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), flúor-18 (^{18}F), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre 35 (^{35}S), cloro 36 (^{36}Cl) 123 (^{123}I), yodo - 125 (^{125}I), yodo - 129 (^{129}I), y yodo - 131 (^{131}I). Se entenderá que, en un compuesto como se proporciona en la presente, cualquier hidrógeno puede ser ^2H , por ejemplo, o cualquier carbono puede ser ^{13}C , por ejemplo, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , por ejemplo, o cualquier oxígeno puede ser ^{18}O , por ejemplo, cuando sea posible de acuerdo con el criterio de un experto. En ciertas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de deuterio (D).

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente, y una o más moléculas de un disolvente, las cuales están presentes en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En ciertas realizaciones, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

la frase "un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable" tiene el mismo significado que la frase "un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del compuesto mencionado en la presente; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto mencionado en la presente; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del compuesto mencionado en la presente".

Compuestos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



(II)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que:

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CR^x , con la condición de que al menos dos de X, Y, y Z son átomos de nitrógeno; donde R^x es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 y R^2 son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{R}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; en que cada R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^{1b} y R^{1c} juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo;

R^3 y R^4 son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un enlace, alquilenilo C_{1-6} , heteroalquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , o heteroalquenilenilo C_{2-6} ;

R^{5a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^{5b} es alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$;

R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})_n-(arilo C₆₋₁₄) o -(CR^{5f}R^{5g})_n-heteroarilo;

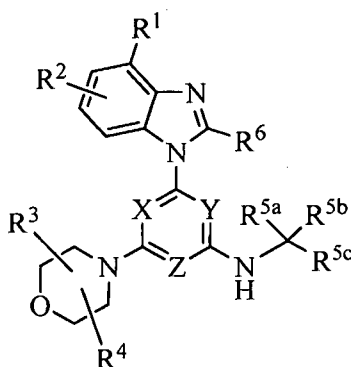
R^{5f} y R^{5g} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno o halo; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; o (d) cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo;

10 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, o -SO₂-alquilo C₁₋₆; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

en el que cada alquilo, alquileo, heteroalquileo, alquenilo, alquenileno, heteroalquenileno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^x, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, y R^{5g} está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona de modo independiente de (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en que cada R^a, R^b, R^c, y R^d, es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b, y R^c, juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo, que también está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; en que cada Q^a se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo; y wherein el compuesto no es 6-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-((R)-3-(metoximetil)morfolino)fenil)etil)-2-morfolinopirimidin-4-aminae.

35 En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula II:



(II)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que:

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CR^x, con la condición de que al menos dos de X, Y, y Z son átomos de nitrógeno; donde R^x es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

50 R¹ y R² son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -

5 C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1c}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en que cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} es de modo independiente (i) hidrógeno;

(ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^{1b} y R^{1c} juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo;

R³ y R⁴ son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ se unen entre sí para formar un enlace, alqueno C₁₋₆, heteroalqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, o heteroalqueno C₂₋₆;

R^{5a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

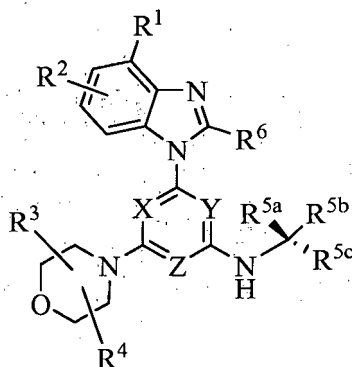
10 R^{5b} es alquilo C₁₋₆ o -C(O)OR^{1a};

R^{5c} es arilo C₆₋₁₄ o heteroarilo; y

15 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, o -SO₂-alquilo C₁₋₆; en que cada alquilo, alqueno, heteroalqueno, alqueno, alqueno, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^x, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} es opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q, en el que cada Q se selecciona de modo independiente de (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en que cada R^a, R^b, R^c, y R^d, es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b, y R^c, juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo, que también está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a;

en que cada Q^a se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g, en que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo.

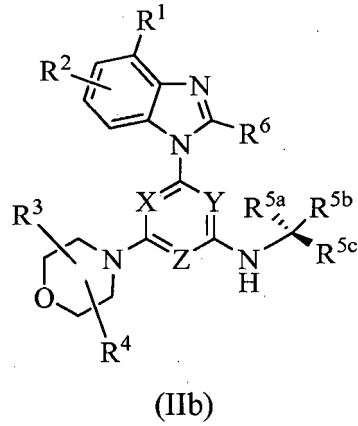
35 En otra realización, el compuesto de fórmula II tiene la estructura de Fórmula IIa:



(IIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

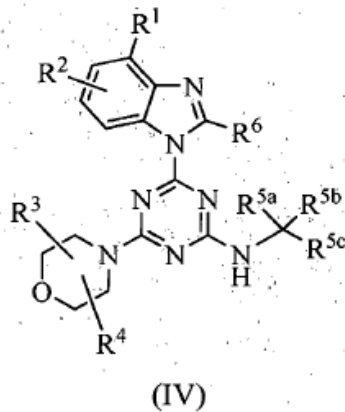
En otra realización, el compuesto de fórmula II tiene la estructura de Fórmula IIb:



5

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

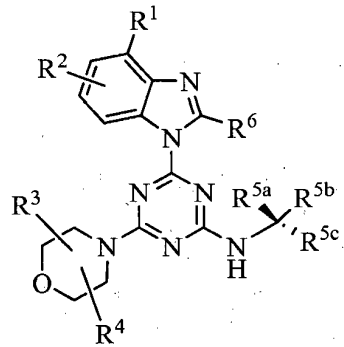
En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula IV:



10 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

En una realización, el compuesto de fórmula IV tiene la estructura de Fórmula IVa:

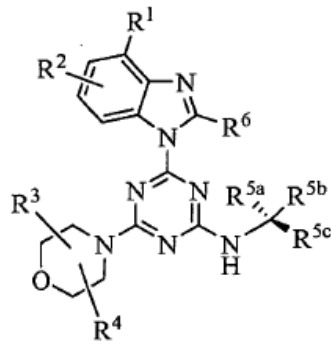
15



(IVa)

una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula IV tiene la estructura de Fórmula IVb:

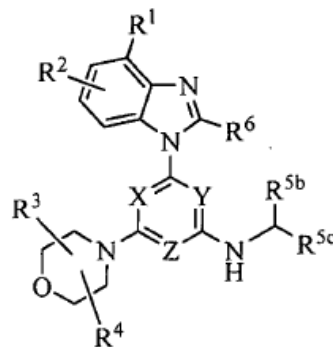


(IVb)

5

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

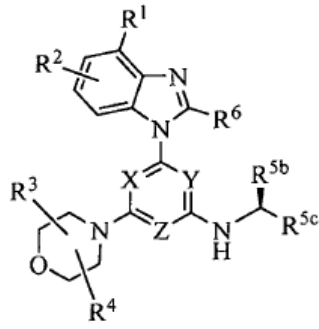
En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula V:



(V)

10 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5b}, R^{5c}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En una realización, el compuesto de fórmula V tiene la estructura de Fórmula Va:

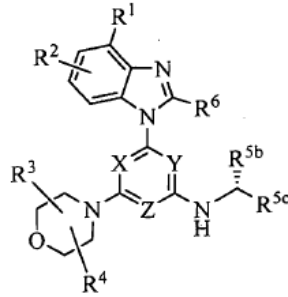


(Va)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{5c} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula V tiene la estructura de Fórmula Vb:

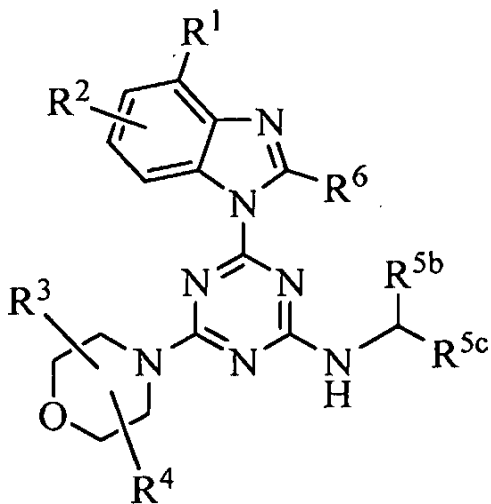
5



(Vb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{5c} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula VI:

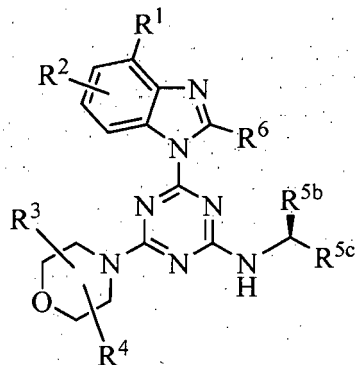


(VI)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

En una realización, el compuesto de fórmula VI tiene la estructura de Fórmula VIa:

5



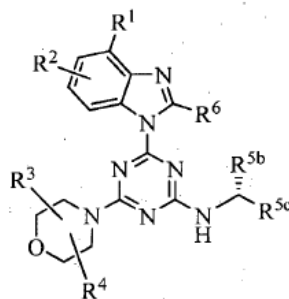
10

(VIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

15

En otra realización, el compuesto de fórmula VI tiene la estructura de Fórmula VIb:

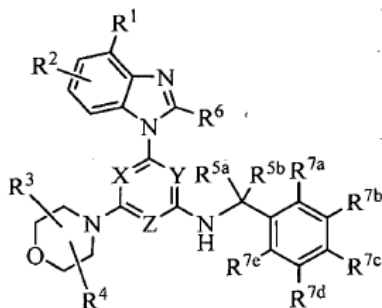


(VIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno como se define en la presente.

20

En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula VII:



(VII)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que:

25

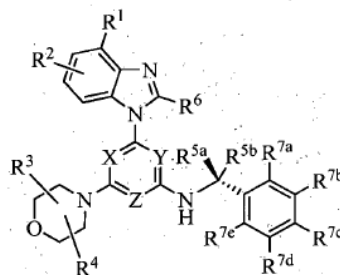
R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , 2-6 alquino, cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, -

OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(-NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, o

5 dos de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} que están adyacentes entre sí forman cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

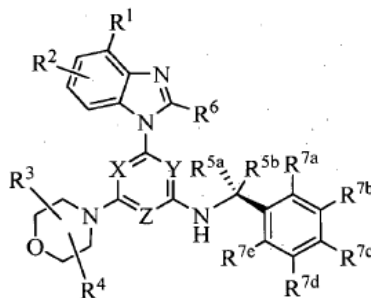
En una realización, el compuesto de fórmula VII tiene la estructura de Fórmula VIIa:



(VIIa)

10 o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

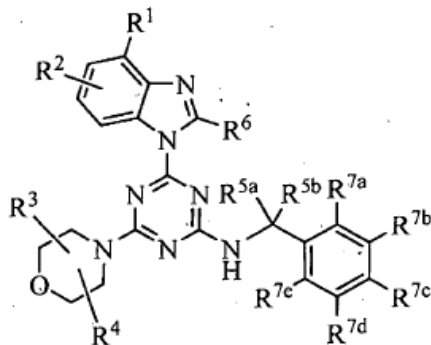
En otra realización, el compuesto de fórmula VII tiene la estructura de Fórmula VIIb:



(VIIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

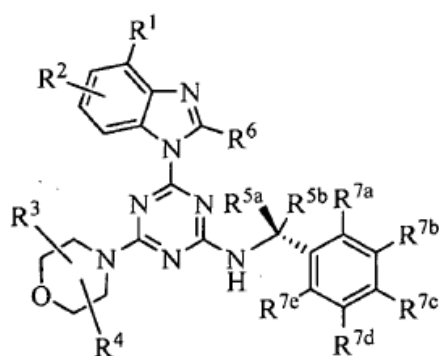
15 En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula VIII:



(VIII)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

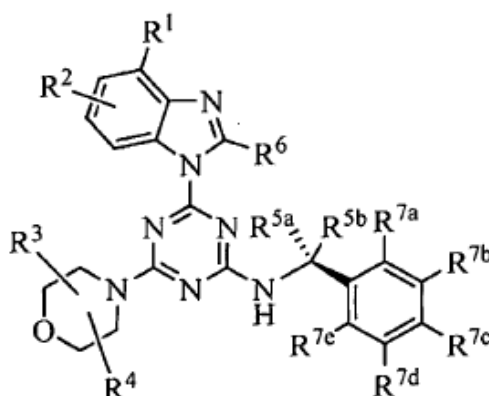
En una realización, el compuesto de fórmula VIII tiene la estructura de Fórmula VIIIa:



(VIIIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

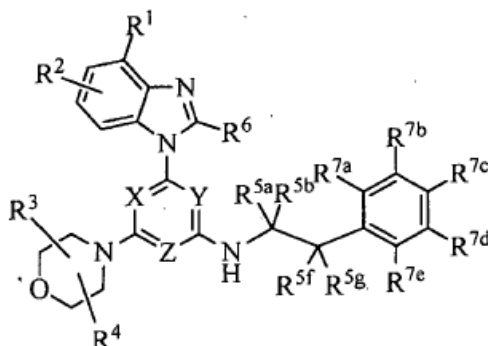
5 En otra realización, el compuesto de fórmula VIII tiene la estructura de Fórmula VIIIb:



(VIIIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XI:



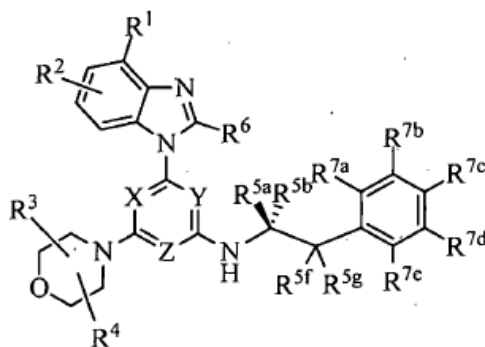
(XI)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los

5 cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; o dos de R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e que están adyacentes entre sí forman cicloalquenilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

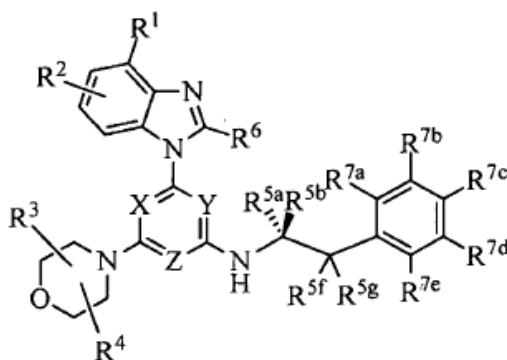
En una realización, el compuesto de fórmula XI tiene la estructura de Fórmula XIa:



(XIa)

10 o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula XI tiene la estructura de Fórmula XIb:



(XIb)

15 o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En la Fórmula XI, XIa, o XIb, en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, por ejemplo, heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y en ciertas realizaciones,

5 uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

10 En la Fórmula XI, Xla, o Xlb, en ciertas realizaciones, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es arilo C_{6-14} , por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es heterociclilo, por ejemplo, heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones,

15 R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetil-fenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En aún otra realización, en la Fórmula XI, Xla, o Xlb,

R^1 es hidrógeno o metoxi; R^2 es hidrógeno;

30 R^3 y R^4 son hidrógeno; R^6 es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

35 R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo monocíclico, o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XI, Xla, o Xlb,

R^1 es hidrógeno o metoxi;

40 R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

R^6 es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

45 R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XI, X1a, o X1b, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

5 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

10 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno; y X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XI, X1a, o X1b, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

15 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

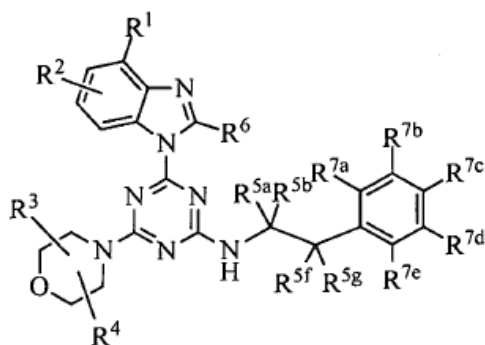
R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

20 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

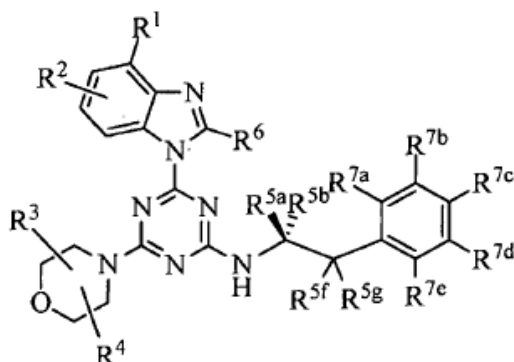
En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XII:



(XII)

25 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{5f}, R^{5g}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

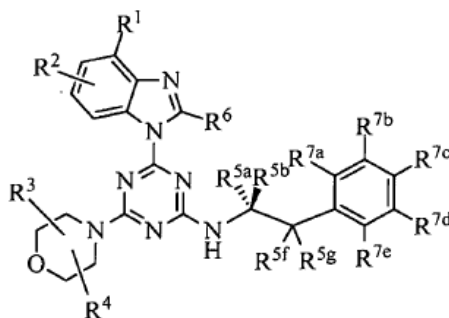
En una realización, el compuesto de fórmula XII tiene la estructura de Fórmula XIIa:



(XIIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula XII tiene la estructura de Fórmula XIIb:



(XIIb)

5

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

En la Fórmula XII, XIIa, o XIIb, en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, por ejemplo, heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y en ciertas realizaciones, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En la Fórmula XII, XIIa, o XIIb, en ciertas realizaciones, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es arilo C_{6-14} , por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es heterociclilo, por ejemplo, heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente

5 sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; en ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, 2- fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3- metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil- pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y en ciertas realizaciones, uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 10 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4- metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3- metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1- isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4- metilpiperazin-1-ilo.

En aún otra realización, en la Fórmula XII, XIIa, o XIIb,

R¹ es hidrógeno o metoxi; R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

20 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo monocíclico, o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

25 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

En aún otra realización, en la Fórmula XII, XIIa, o XIIb, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

30 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XII, XIIa, o XIIb,

R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

40 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

45 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

En aún otra realización, en la Fórmula XII, XIIa, o XIIb, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

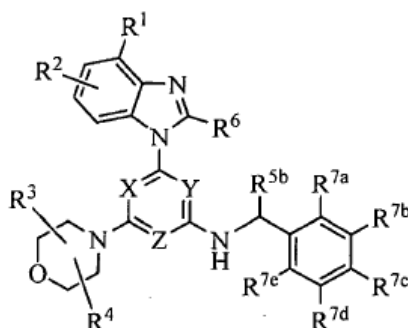
5 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{5f} y R^{5g} son hidrógeno; o R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

10 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

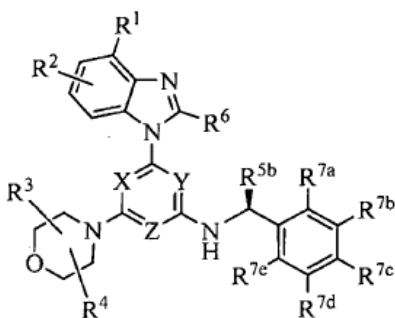
En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XIII:



(XIII)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

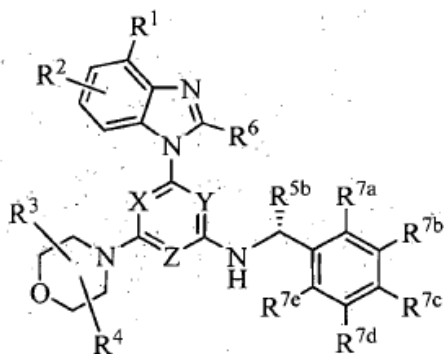
En una realización, el compuesto de fórmula XIII tiene la estructura de Fórmula XIIIa:



(XIIIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

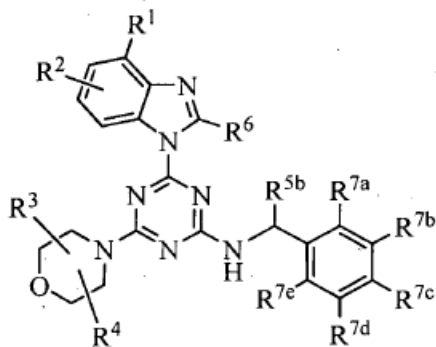
20 En otra realización, el compuesto de fórmula XIII tiene la estructura de Fórmula XIIIb:



(XIIIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XIV:

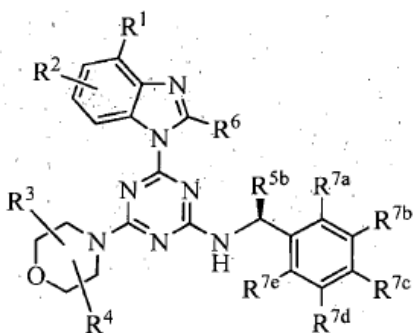


(XIV)

5

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

En una realización, el compuesto de fórmula XIV tiene la estructura de Fórmula XIVa:

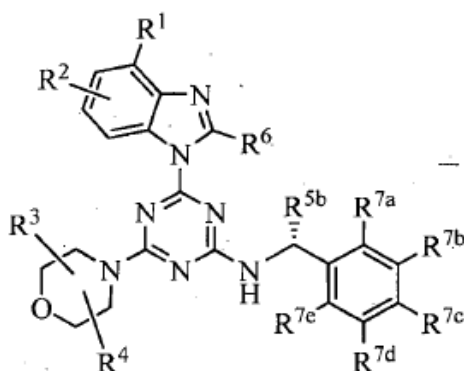


(XIVa)

10

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

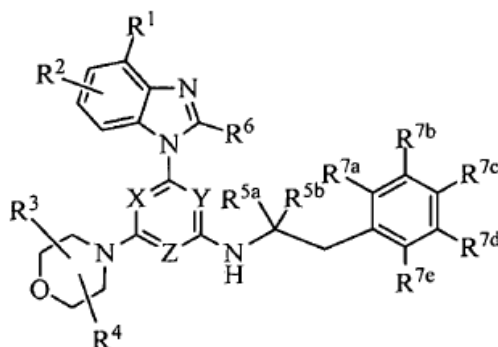
En otra realización, el compuesto de fórmula XIV tiene la estructura de Fórmula XIVb:



(XIVb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XV:



(XV)

5

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En una realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20

En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il-metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-y1, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XV, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En una realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

40 En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirozolilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

45 En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

50 En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-

metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XV,

R^1 es hidrógeno o metoxi;

5 R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

R^6 es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

10 R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo monocíclico, o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^1 es hidrógeno o metoxi;

R^2 es hidrógeno;

15 R^3 y R^4 son hidrógeno;

R^6 es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

20 R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^1 es hidrógeno o metoxi;

R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

25 R^6 es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

30 X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En aún otra realización, en la Fórmula XV, R^1 es hidrógeno o metoxi;

R^2 es hidrógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

R^6 es difluorometilo;

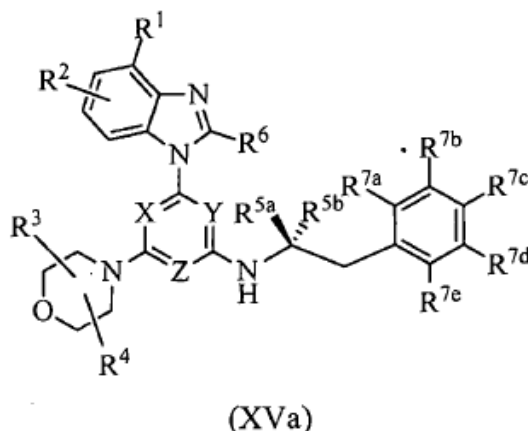
35 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son hidrógeno; y

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CH.

En una realización, el compuesto de fórmula XV tiene la estructura de Fórmula XVa:



o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 5 En una realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 10 En otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 15 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 20 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 25 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 30 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il-metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

- 40 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-

ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En una realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

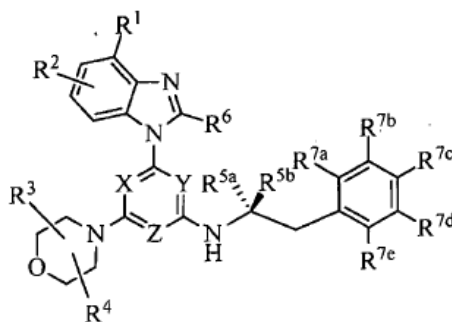
En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XVa, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-ilo)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula XV tiene la estructura de Fórmula XVb:



(XVb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Y, Y$ y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En una realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il-metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, uno de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, el resto de $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d},$ y R^{7e}, X, Y, Y, Y y Z son cada uno como se define en la presente.

40 En una realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Y, Y$ y Z son cada uno como se define en la presente.

45 En otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Y, Y$ y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Y, Y$ y Z son cada uno como se define en la presente.

50 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q ; y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, Y, Y$ y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

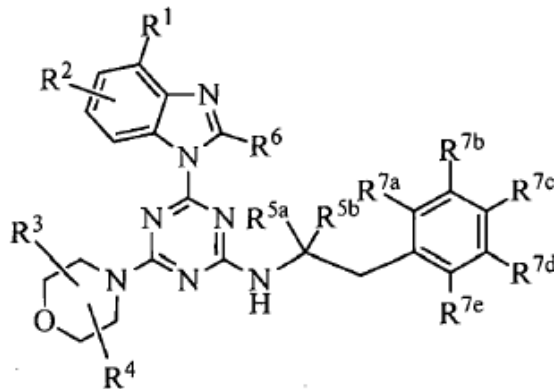
En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVb, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula XVI:



(XVI)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

30 En una realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

35 En otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il- metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En una realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

35 En otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

40 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

45 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

50 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

15 R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es arilo C₆₋₁₄, heteroarilo monocíclico, o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

25 R^{7a} es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

30 R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁶ es difluorometilo;

R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

35 R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

En aún otra realización, en la Fórmula XVI, R¹ es hidrógeno o metoxi;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

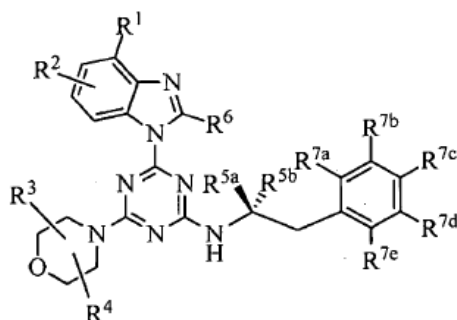
R⁶ es difluorometilo;

40 R^{5a} y R^{5b} son metilo;

R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y

R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, y R^{7e} son hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula XVI tiene la estructura de Fórmula XVIa:



(XVIa)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

- 5 En una realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 10 En otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 15 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 20 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 25 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

- 30 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il-metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

- 40 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-

ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En una realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

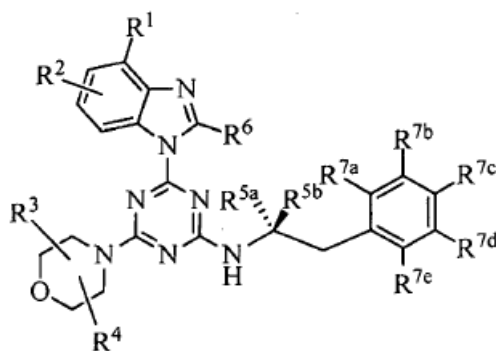
En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XVIa, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, el compuesto de fórmula XVI tiene la estructura de Fórmula XVIb:



(XVIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno como se define en la presente.

5 En una realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} y R^{7e} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

30 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-il- metilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5- ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

35 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4- fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , el resto de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

40 En una realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

45 En otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es arilo C_{6-14} , que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

50 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

5 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es heterociclilo de 5 miembros o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

10 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

15 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

20 En aún otra realización, en la Fórmula XVIb, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y, y Z son cada uno como se define en la presente.

25 Los grupos o variables, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , n, X, Y, y Z en las Fórmulas provistas en la presente también se definen en las realizaciones descritas en la presente. Todas las combinaciones de las realizaciones provistas en la presente para tales grupos y/o variables están dentro del alcance de esta descripción.

30 En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es ciano. En ciertas realizaciones, R^1 es halo. En ciertas realizaciones, R^1 es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^1 es nitro. En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es alqueno C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es alquino C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es aralquilo C_{7-15} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

35 En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(O)R^{1a}$ en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-O$ -alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, o 3-dimetilaminopropoxi. En ciertas realizaciones, R^1 es $OC(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OC(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OS(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OS(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $NR^{1a}C(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

R^3 y R^4 se unen entre sí para formar heteroalquileo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 se unen entre sí para formar alqueniileo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 se unen entre sí para formar heteroalqueniileo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos o tres, halo. En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos o tres, fluoro. En ciertas realizaciones, R^6 es metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R^6 es difluorometilo. En ciertas realizaciones, R^6 es -S-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^6 es -S(O)-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^6 es -SO₂-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{5a} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{5a} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5a} es metilo, etilo, propilo, o butilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5a} es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo. En ciertas realizaciones, R^{5a} es metilo.

En ciertas realizaciones, R^{5b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5b} es metilo, etilo, propilo, o butilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5b} es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo. En ciertas realizaciones, R^{5b} es metilo.

En ciertas realizaciones, R^{5b} es -C(O)OR^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5b} es -C(O)OR^{1a}, en el que R^{1a} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5b} es -C(O)OCH₃.

En ciertas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno de modo independiente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno de modo independiente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno de modo independiente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo. En ciertas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno metilo.

En ciertas realizaciones, R^{5c} es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es arilo C_{6-14} sustituido en la posición 2 con un sustituyente Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es fenil o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es fenilo, nafta-1-ilo, o nafta-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es fenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, o nafta-2-ilo. En ciertas realizaciones, R^{5c} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es monocíclico heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es bicíclico heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})_n-(arilo C_{6-14}), en el que el arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es bencilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo, o 4-fenilbutilo, en que cada uno de resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es bencilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo, o 4-fenilbutilo. En ciertas realizaciones, R^{5c} es bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, bromobencilo, cianobencilo, metilbencilo, o metoxilbencilo. En ciertas realizaciones, R^{5c} es (naftalen-1-il)metilo, (naftalen-2-il)metil 2-(naftalen-1-il)etilo, 2-(naftalen-2-il)etilo, 3-(naftalen-1-il)propilo, 3-(naftalen-2-il)propilo, 4-(naftalen-1-il)butilo, o 4-(naftalen-2-il)butilo, en que cada of the naftil moiety está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, n es 0 o 1. En una realización, n es 1. En una realización, n es 1, 2, 3, o 4. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-(arilo C_{6-14}), en el que el arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -C(CH₃)₂-(arilo C_{6-14}), en el que el arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-fenil o -CH₂-naftilo, en el que el fenilo o naftilo es cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente, tal como, por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, o -OCF₃. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-fenilo, -CH₂-nafta-1-ilo, o -CH₂-nafta-2-ilo, en el que el fenilo o naftilo es cada uno opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente, tal como, por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, o -OCF₃. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-fenilo, -CH₂-nafta-1-ilo, o -CH₂-nafta-2-ilo, en el que el fenilo o naftilo es cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃. En otras realizaciones, R^{5c} es -CH₂-fenilo, -CH₂-nafta-1-ilo, o -CH₂-nafta-2-ilo, en el que el fenilo o naftilo es cada uno opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -O-(C1-4 alquileo)-N-(C1-4 alquilo)₂ (por ejemplo, -O-CH₂CH₂ N(CH₃)₂), -O-heterociclilo (por ejemplo, -O-(N-metilpiperidinilo) o -O-piperidinilo), -O-heteroarilo (por ejemplo, -O-piridilo), -NH-heterociclilo (por ejemplo, -NH-(N-metilpiperidinilo), -NH-(N-metilpirrolidinilo), -NH-piperidinilo, o -NH-pirrolidinilo), -NH-heteroarilo (por ejemplo, -NH-piridilo), -NCH₃-heterociclilo (por ejemplo, -NCH₃-(N-metilpiperidinilo), -NCH₃-(N-metilpirrolidinilo), -NCH₃-piperidinilo, o -NCH₃-pirrolidinilo), -NCH₃-heteroarilo (por ejemplo, NCH₃-piridilo), heterociclilo (por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperidinilo, o N-metilpiperazinilo), o heteroarilo (por ejemplo, piridilo o imidazolilo). En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-fenilo, -C(CH₃)₂-fenilo, -CH₂-(2-metilfenilo), -CH₂-(2-metoxilfenilo), -CH₂-(2-fluorofenilo), -CH₂-(2-clorofenilo), -CH₂-(2-bromofenilo), -CH₂-(3-metilfenilo), -CH₂-(3-metoxilfenilo), -CH₂-(3-fluorofenilo), -CH₂-(3-clorofenilo), -CH₂-(3-bromofenilo), -CH₂-(4-metilfenilo), -CH₂-(4-metoxilfenilo), -CH₂-(4-fluorofenilo), -CH₂-(4-clorofenilo), -CH₂-(4-bromofenilo), -CH₂-naft-1-ilo, o -CH₂-naft-2-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})-(arilo C₆₋₁₄), en el que el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente, y en el que R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros. En una realización, R^{5c} es -ciclopropil-fenilo. En una realización, R^{5c} es -ciclobutil-fenilo. En una realización, R^{5c} es -ciclopentil-fenilo. En una realización, R^{5c} es -ciclohexil-fenilo.

En ciertas realizaciones, R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})_n-heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente, en el que n se define en la presente en otra parte. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-(heteroarilo monocíclico), en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros), en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5c} es -CH₂-(bicíclico heteroarilo), en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{5f} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{5f} es halo. En ciertas realizaciones, R^{5f} es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^{5f} es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es metilo. En ciertas realizaciones, R^{5f} es metilo, etilo, propilo, o butilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo. En ciertas realizaciones, R^{5f} es alqueno C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es alquino C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es cicloalquilo C₃₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es arilo C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es aralquilo C₇₋₁₅, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(O)R^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(O)OR^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(O)OR^{1a}, en el que R^{1a} es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(O)OCH₃. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(O)NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OR^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OC(O)R^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OC(O)OR^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OS(O)R^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OS(O)₂R^{1a}, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -NR^{1b}R^{1c}, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{5f} es amino (-NH₂). En ciertas realizaciones, R^{5f} es -NR^{1a}C(O)R^{1d}, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{5f} es -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente.

unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclobutilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloheptilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 3 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, los R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7a} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{7a} es ciano. En ciertas realizaciones, R^{7a} es halo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es nitro. En ciertas realizaciones, R^{7a} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es alqueniilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es alquinilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7a} es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de cuales se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metilo, y metoxi. En ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es aralquilo C_{7-15} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es un heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es imidazolilo o pirozolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, o 2-metilpirozol-3-ilo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, o 2-metoxipiridin-4-ilo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es heterociclilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es un heterociclilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es un heterociclilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es piperidinilo o piperazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es 1-metilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-C(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-C(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a}

es $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-O$ -alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, o 3-dimetilaminopropoxi. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OC(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OC(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OS(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OS(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es amino ($-NH_2$). En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-SR^{1a}$ en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-S(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-S(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7a} es $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} es fenilo, 2- fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3- fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4- difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3- morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2- fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-iso- propilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{7b} es ciano. En ciertas realizaciones, R^{7b} es halo. En ciertas realizaciones, R^{7b} es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^{7b} es nitro. En ciertas realizaciones, R^{7b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es alquenoilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es alquiniilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es aralquilo C_{7-15} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-C(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-C(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-O$ -alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, o 3-dimetilaminopropoxi. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $OC(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-OC(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7b} es $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno

y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7c} es $-SR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7c} es $-S(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7c} es $-S(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7c} es $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7c} es $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7c} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7c} es fenilo, 2- fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3- fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4- difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2- fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-isopt- opilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{7d} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{7d} es ciano. En ciertas realizaciones, R^{7d} es halo. En ciertas realizaciones, R^{7d} es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^{7d} es nitro. En ciertas realizaciones, R^{7d} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es alquenoilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es alquiniilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es aralquilo C_{7-15} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-C(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-C(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-O$ -alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, o 3-dimetilaminopropoxi. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $OC(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OC(O)OR^{1a}$ en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OS(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OS(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es amino ($-NH_2$). En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}S(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-SR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-S(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-S(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7d} es $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7d} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} es fenilo, 2- fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3- fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4- difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metil-pirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2- fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo,

pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-iso-propilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{7e} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{7e} es ciano. En ciertas realizaciones, R^{7e} es halo. En ciertas realizaciones, R^{7e} es fluoro, cloro, bromo, o yodo. En ciertas realizaciones, R^{7e} es nitro. En ciertas realizaciones, R^{7e} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es alqueno C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es alquino C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es cicloalquilo C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es aralquilo C_{7-15} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-C(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-C(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-C(NR^{1a}NR^{1b}R^{1c})$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es $-O$ -alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describió en la presente. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, o 3-dimetilaminopropoxi. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OC(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OC(O)OR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OS(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OS(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es amino ($-NH_2$). En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1e}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, en el que R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-SR^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-S(O)R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-S(O)_2R^{1a}$, en el que R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente. En ciertas realizaciones, R^{7e} es $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en el que R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se define en la presente.

En ciertas realizaciones, R^{7e} es fenilo, imidazolilo, pirozolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7e} es fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-metilfenilo, 2-(3-dimetilaminopropil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-morfolin-4-ilmetilfenilo, imidazol-1-ilo, pirozol-4-ilo, 1-metilpirozol-4-ilo, 2-metilpirozol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-iso-propilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman cicloalqueno C_{3-10} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman cicloalqueno C_{3-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman ciclohexenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman arilo C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} junto con los átomos de carbono a lo

que están unidos forman heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman bicíclico heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman heterociclilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman heterociclilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R^{7d} y R^{7e} junto con los átomos de carbono a lo que están unidos forman bicíclico heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones, n es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, n es 3. En ciertas realizaciones, n es 4. En ciertas realizaciones, n es 0, 1, o 2. En ciertas realizaciones, n es 0, 1, 2, o 3. En ciertas realizaciones, n es 1, 2, o 3. En ciertas realizaciones, n es 1 o 2.

15 En ciertas realizaciones, n es 0 o 1.

En realizaciones específicas, n es 1, y R^{5a} y R^{5b} son cada una metilo.

En ciertas realizaciones, X es N En ciertas realizaciones, X es CR^x , en el que R^x es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, X es CH.

20 En ciertas realizaciones, Y es N En ciertas realizaciones, Y es CR^x , en el que R^x es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, Y es CH.

En ciertas realizaciones, Z es N En ciertas realizaciones, Z es CR^x , en el que R^x es como se define en la presente. En ciertas realizaciones, Z es CH.

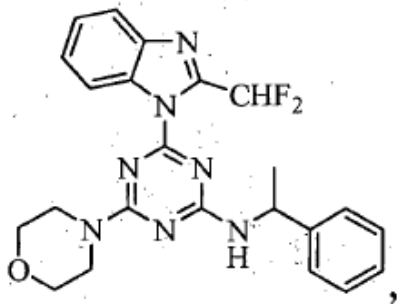
En ciertas realizaciones, X, Y, y Z son N. En ciertas realizaciones, X y Y son N, y Z es CH. En ciertas realizaciones, X y Z son N, y Y es CH. En ciertas realizaciones, Y y Z son N, y X es CH.

25 El compuesto proporcionado en la presente no es 6-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-((R)-3-(metoximetil)morfolino)fenil)etil)-2-morfolinopirimidin-4-amina.

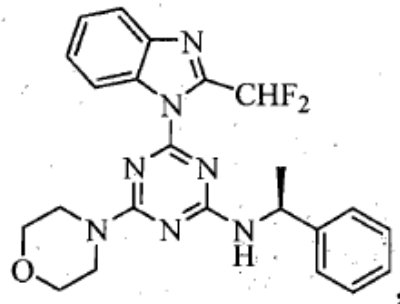
En ciertas realizaciones, cuando X, Y, y Z son N, y R^{5a} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cuando X y Z son N, Y es CH, y R^{5a} es hidrógeno.

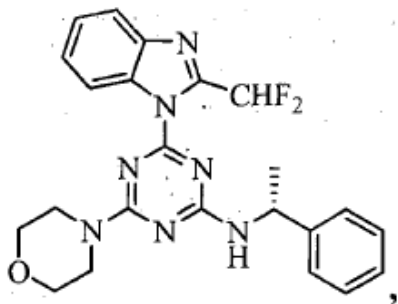
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado de:



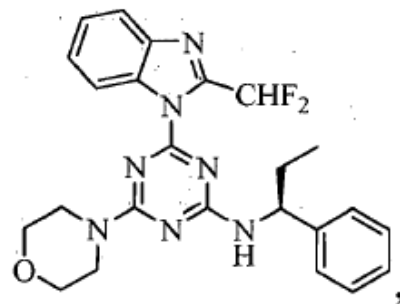
A1



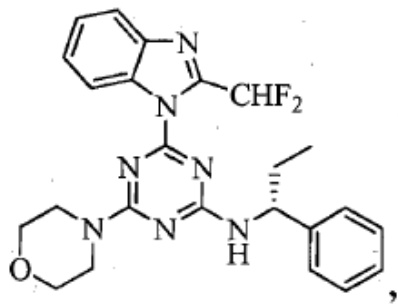
A2



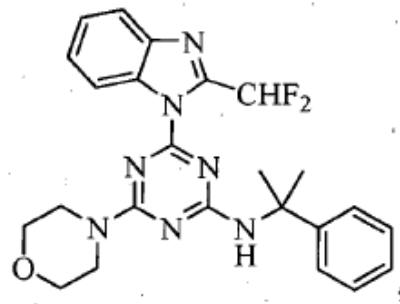
A3



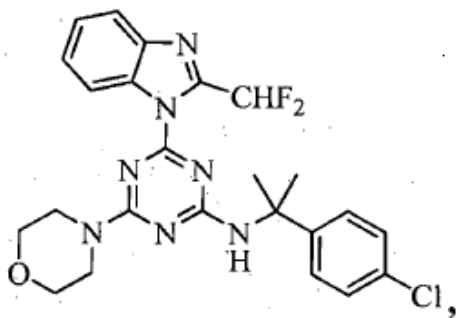
A5



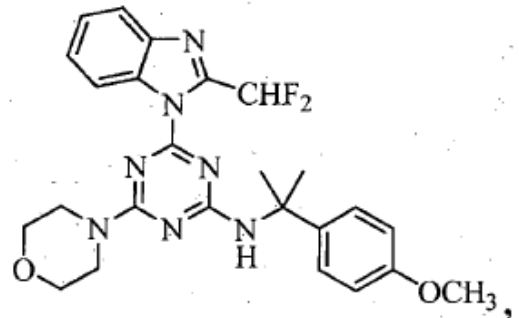
A6



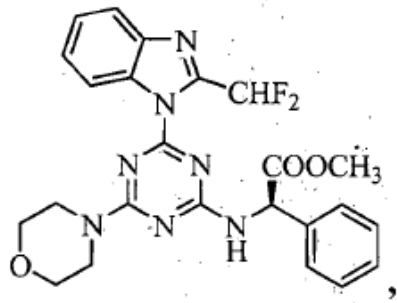
A7



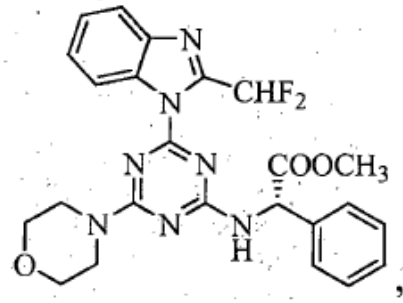
A8



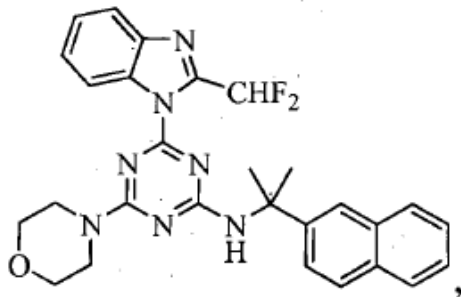
A9



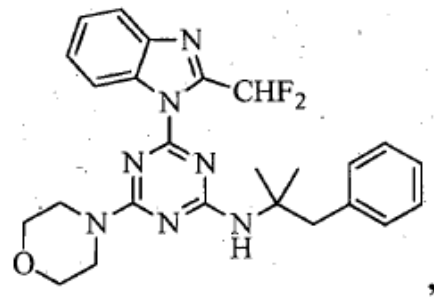
A11



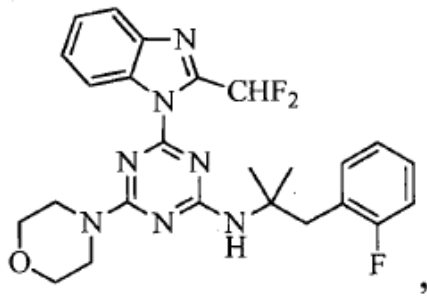
A12



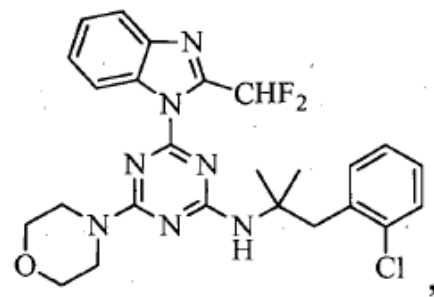
A13



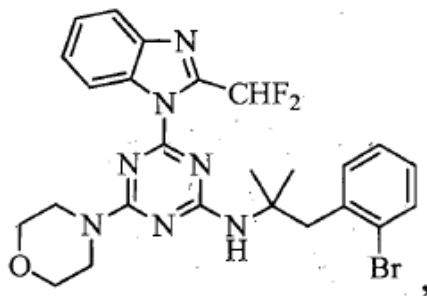
A14



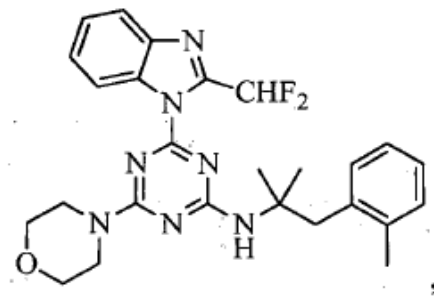
A15



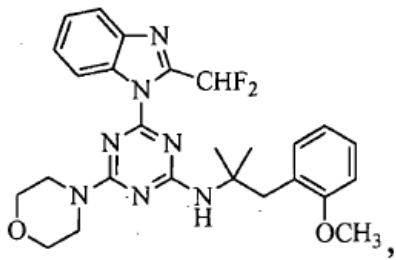
A16



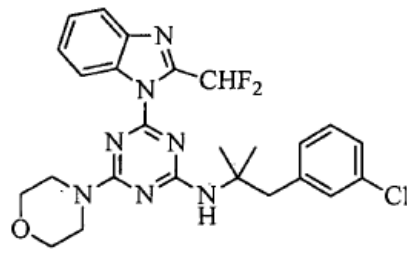
A17



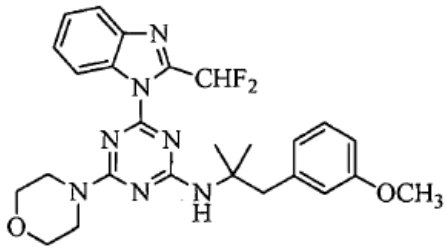
A18



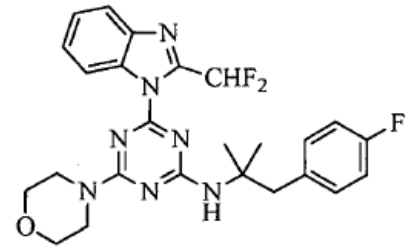
A19



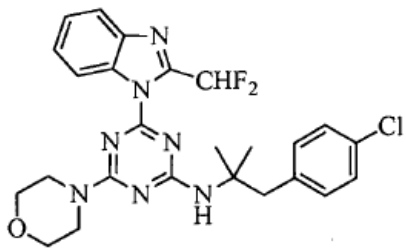
A20



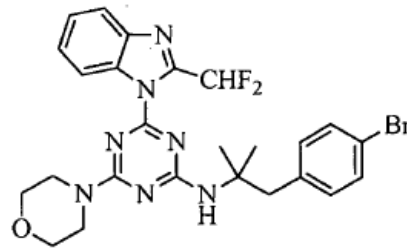
A21



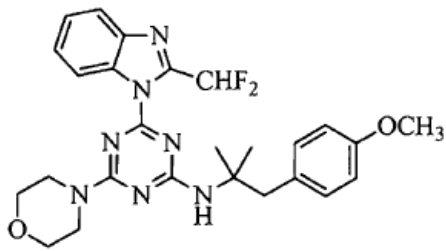
A22



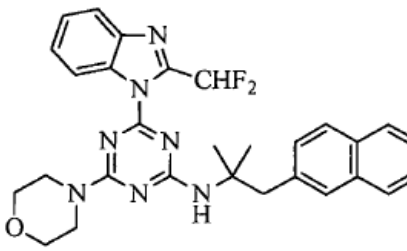
A23



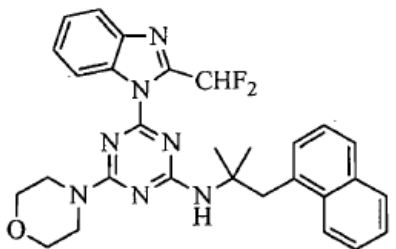
A24



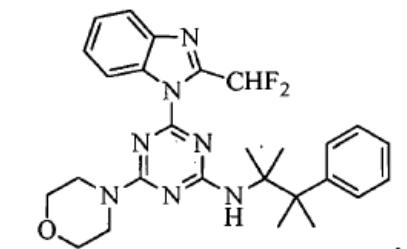
A25



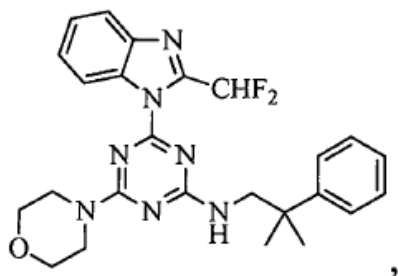
A26



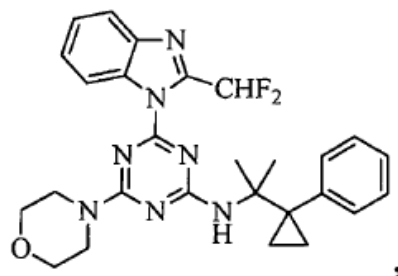
A27



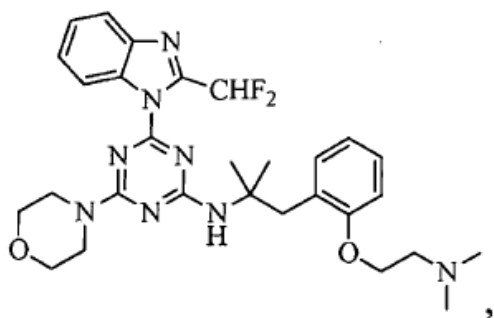
A28



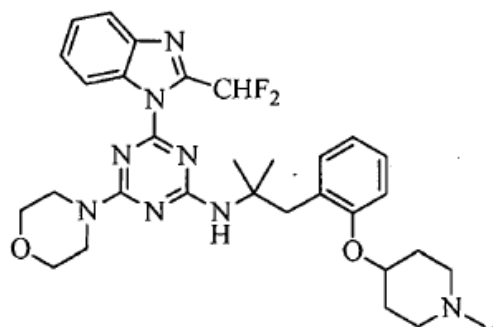
A29



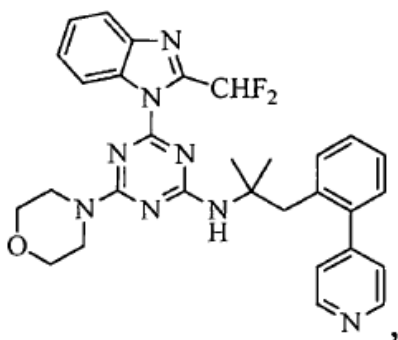
A30



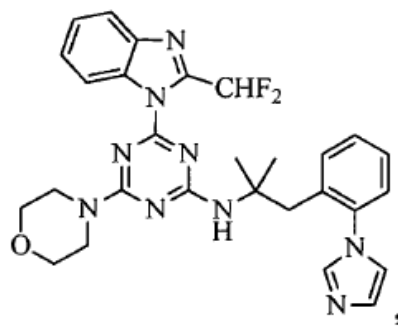
A31



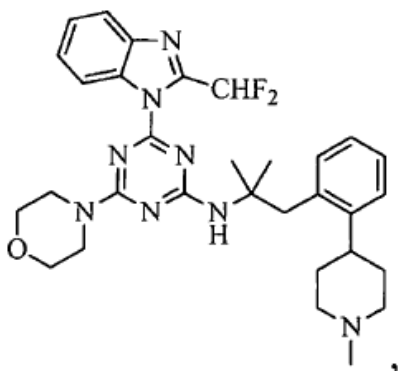
A32



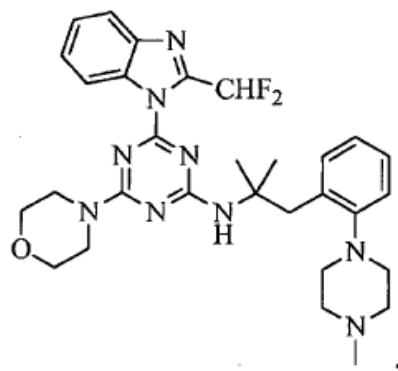
A33



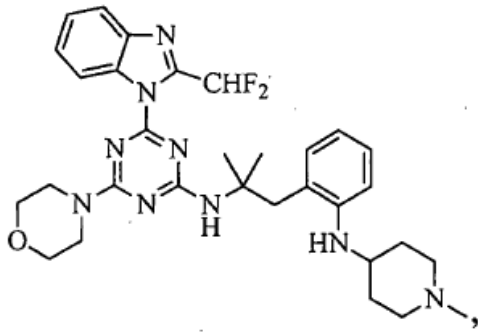
A34



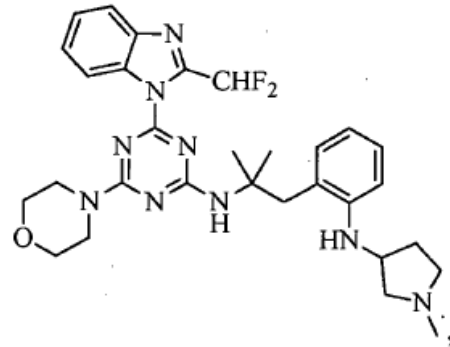
A35



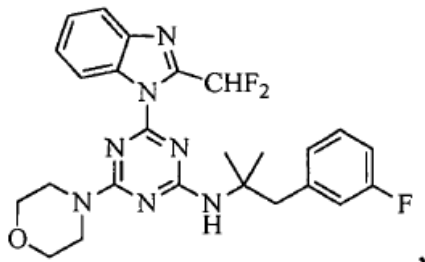
A36



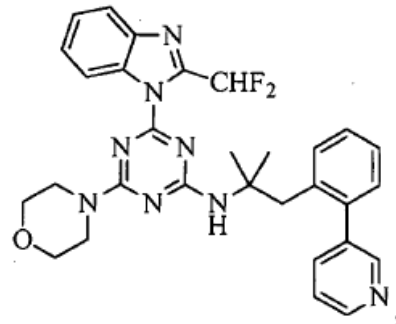
A37



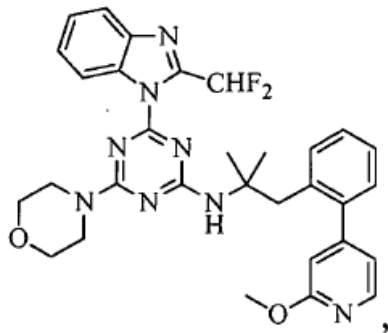
A38



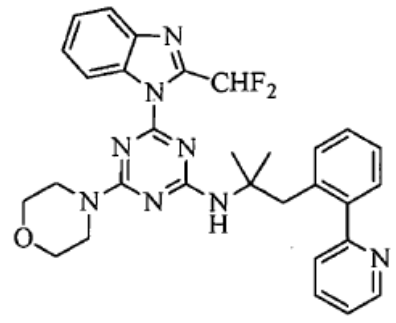
A39



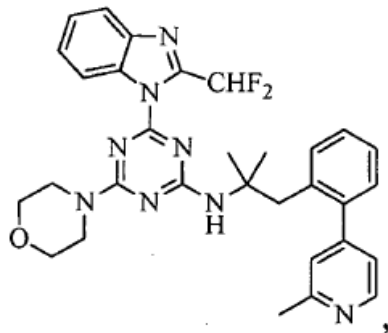
A40



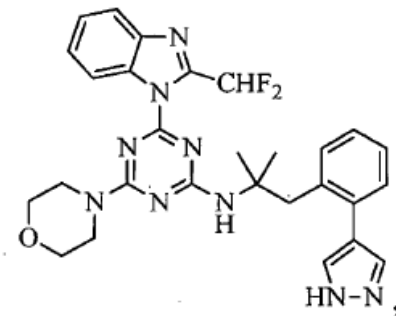
A41



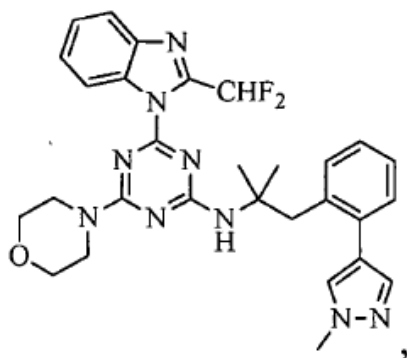
A42



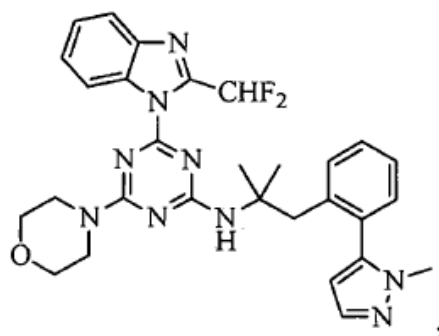
A43



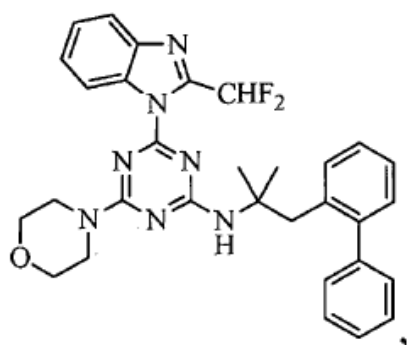
A44



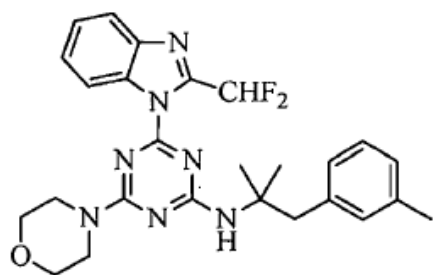
A45



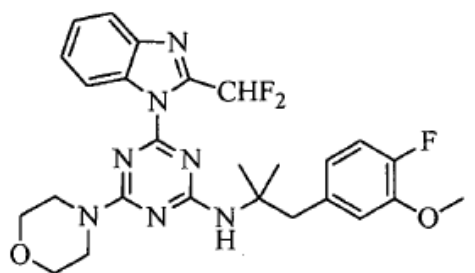
A46



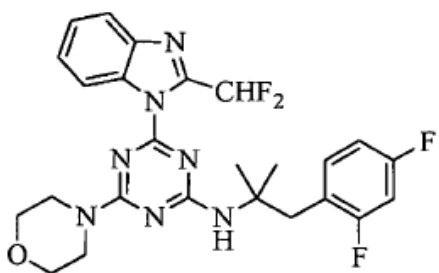
A47



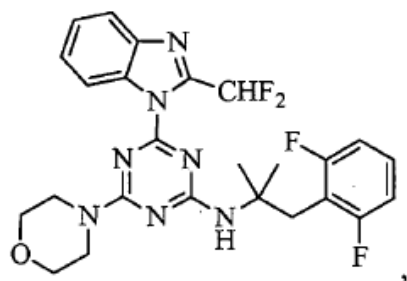
A49



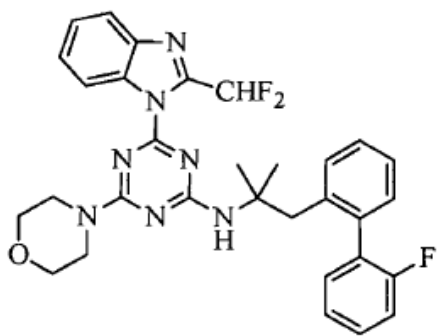
A50



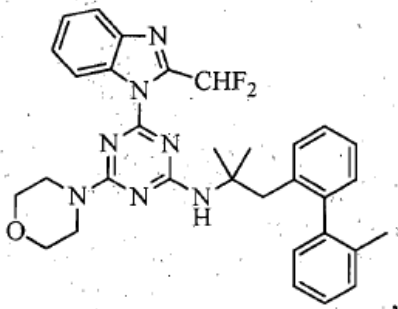
A51



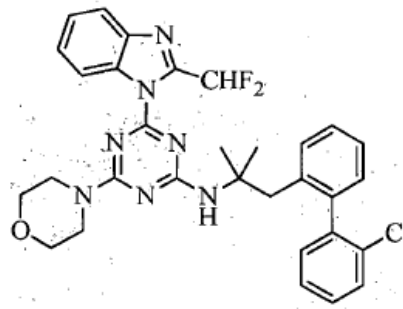
A52



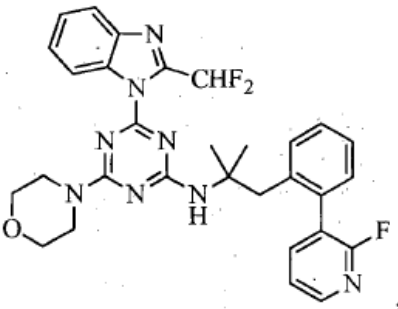
A59



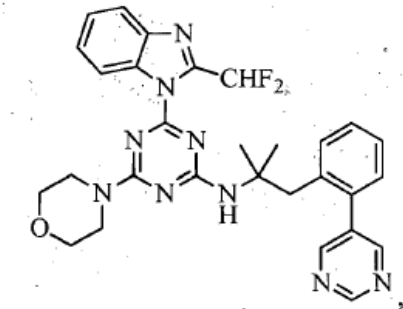
A60



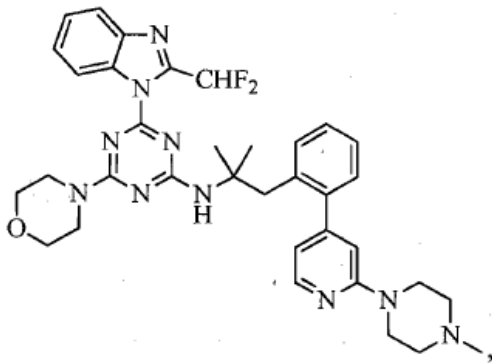
A61



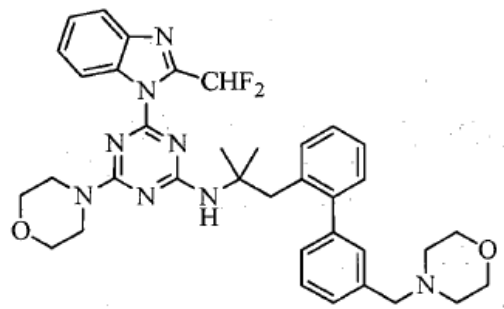
A62



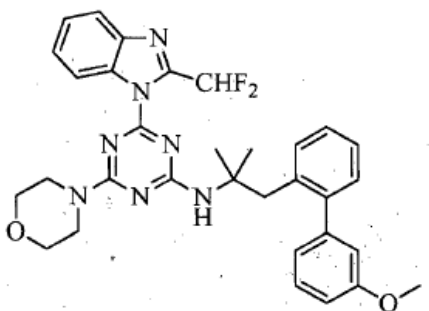
A63



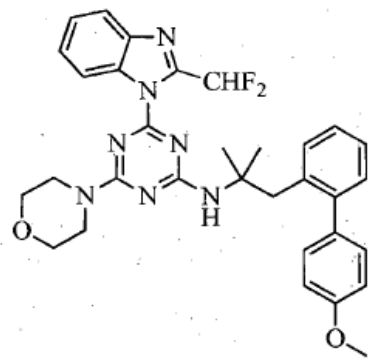
A64



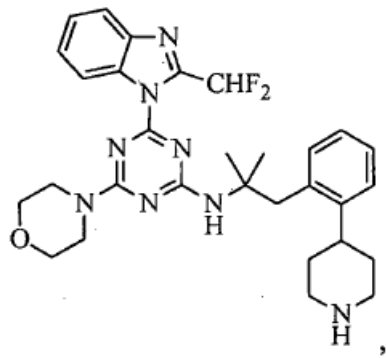
A65



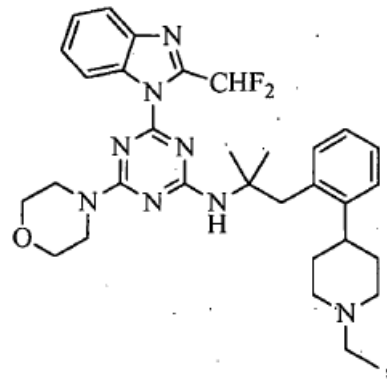
A66



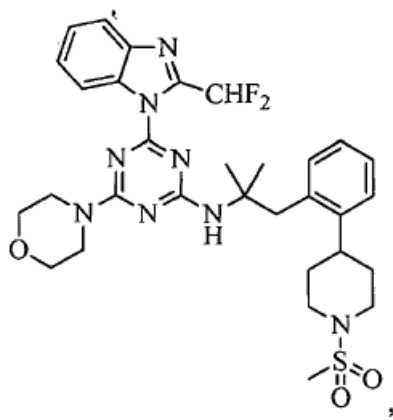
A67



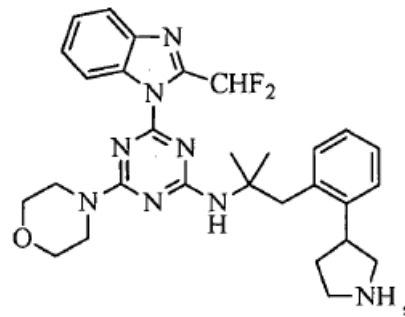
A68



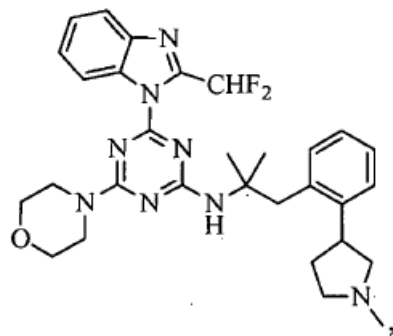
A70



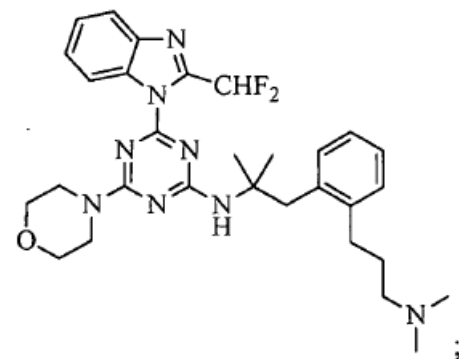
A73



A74



A75



A76

Y

y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, y isotopic variants thereof; y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

Se pretende que los compuestos proporcionados en la presente invención abarquen todos los posibles estereoisómeros, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en la presente contiene un grupo alqueno o alqueniilo, el compuesto puede existir como una o mezcla de isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir como un tautómero único o una mezcla de tautómeros. Esto puede adoptar la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. Se deduce que un compuesto único puede presentar más de un tipo de isomerismo.

Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden ser enantioméricamente puros, tales como un enantiómero único o un diastereómero único, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tal como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que se someten a epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales quirales o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica o derivatización en aductos diastereoméricos seguido por separación.

Cuando el compuesto provisto en la presente contiene un resto ácido o básico, también se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable (Véase, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

Los ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+) -alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D - glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm) -DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

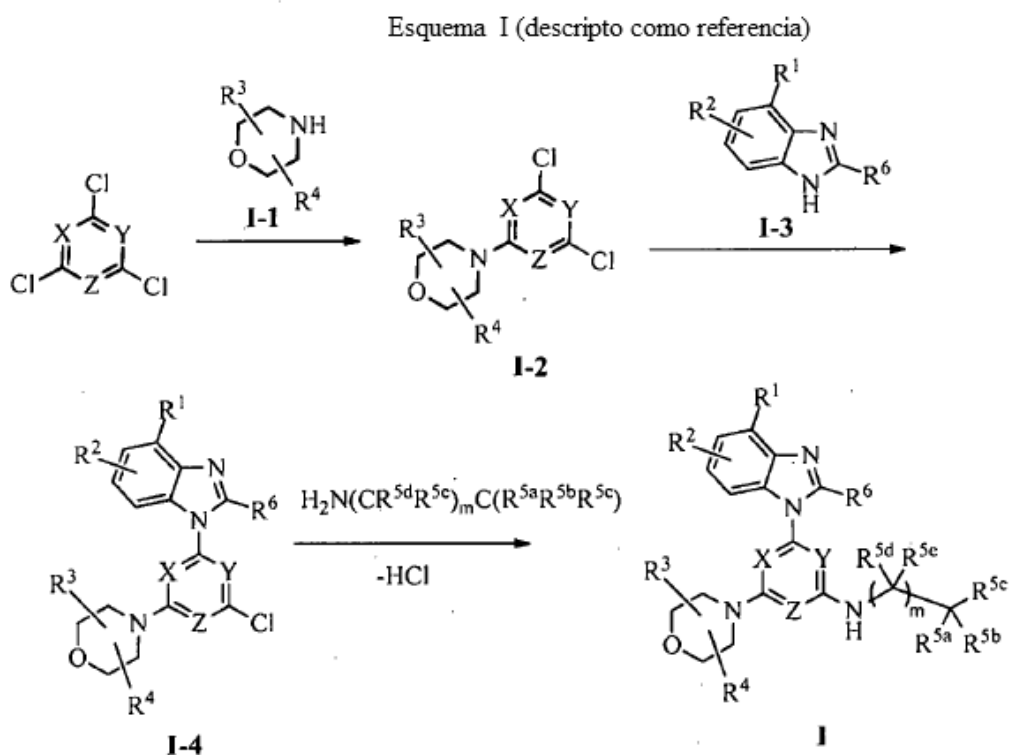
Las bases adecuadas para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

En la presente se describe un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I, y es fácilmente convertible en el compuesto original in vivo. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles para la administración oral mientras que el compuesto original no lo es. El profármaco también puede tener mayor solubilidad en composiciones farmacéuticas respecto del compuesto original. Un profármaco puede convertirse en el fármaco precursor mediante diversos mecanismos, que incluyen procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs y Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory y Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., Procedimientos Enzymol.

- 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Tailor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

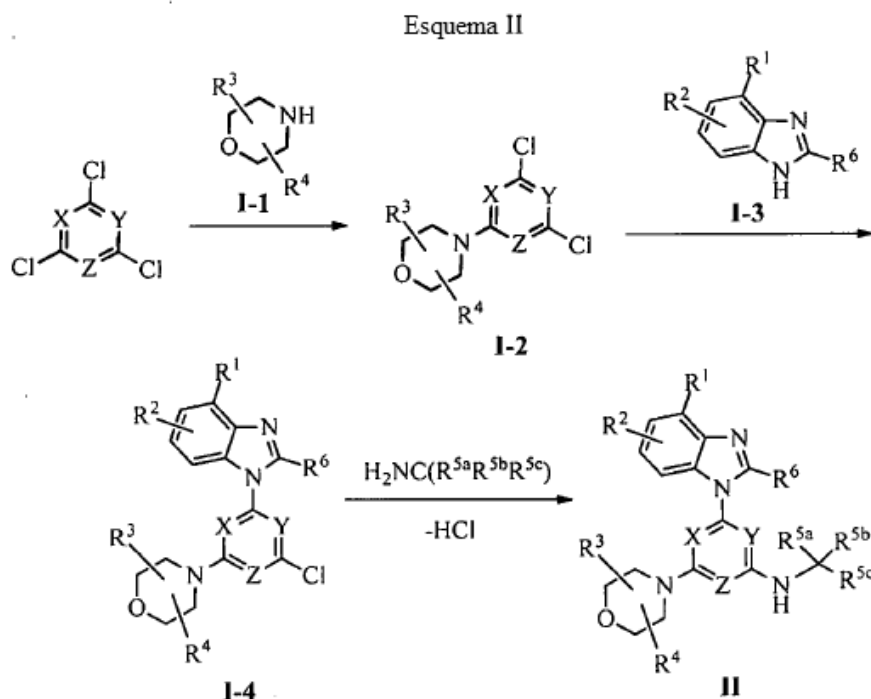
Procedimientos de síntesis

- 10 El compuesto proporcionado en la presente se pueden preparar, aislar u obtener por cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica, y los siguientes ejemplos son solo representativos y no excluyen otros procedimientos relacionados.



- 15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I se puede preparar, como se muestra en el Esquema I, por medio de una primera reacción de sustitución aromática de triazina o pirimidina sustituida con trihalo con compuesto I-1 para formar el compuesto I-2, que se puede convertir posteriormente en el compuesto I-4 por medio de una segunda reacción de sustitución aromática con el compuesto I-3. El Compuesto I-4 luego se puede convertir a un compuesto de fórmula I por medio de una tercera reacción de sustitución aromática con $\text{NH}_2(\text{CR}^{5d}\text{R}^{5c})_m\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b}\text{R}^{5c})$.

- 20 De acuerdo con la presente invención, se puede preparar un compuesto de fórmula II, como se muestra en el Esquema II, por medio de una primera reacción de sustitución aromática de una triazina o pirimidina sustituida con trihalo con el compuesto I-1 para formar el compuesto I-2, que se puede convertir posteriormente en el compuesto I-4 por medio de una segunda reacción de sustitución aromática con el compuesto I-3. El Compuesto I-4 luego se puede convertir en un compuesto de fórmula II por medio de una tercera reacción de sustitución aromática con $\text{NH}_2(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b}\text{R}^{5c})$.



En una realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente, adyuvante, portador, tampón, o estabilizante farmacéuticamente aceptable.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración oral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que se formulan para administración oral pueden estar en comprimidos, cápsulas, en polvo o en forma líquida. Un comprimido puede comprender un portador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden generalmente un portador líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un portador sólido tal como gelatina.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando las composiciones farmacéuticas se pueden formular para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el ingrediente activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, que está libre de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica son capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos, tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer o inyección de Ringer de lactato. Se pueden incluir conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos como se requiera.

En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosis de liberación modificada, que incluyen formas de dosis de liberación retardada, prolongada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada y de retención gástrica. Estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con procedimientos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, Modified-Release Drug Delivery Technology, 2ª Edición, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc: Nueva York, NY, 2008).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden proporcionar en una forma de dosis unitaria o forma de dosis múltiple. Una forma de dosis unitaria, como se usa en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal y se envasa individualmente

como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosis unitaria incluyen una ampolla, jeringa y comprimido y cápsula envasados individualmente. Una forma de dosis unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma.

5 Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un recipiente único para administrar en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosis múltiple incluyen un vial, un frasco de comprimidos o cápsulas, o un frasco de pintas o galones.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente se pueden administrar de una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y el estado del paciente que se está tratando y se puede determinar empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación a partir de análisis in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosis específicos se deben ajustar en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también comprenden uno o más agentes quimioterapéuticos como se define en la presente.

A. Administración ora

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosis sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Como se usa en la presente, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosis orales adecuadas incluyen comprimidos, pastillas, pastillas de disolución rápida, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, grageas, pastillas, sellos, pellet, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, nebulización oral, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, aspersiones, elixires y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden

25 contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen aglutinantes, cargas, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y dispersión, conservantes, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

30 Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol,

35 carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabinogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVI-CEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Los rellenos adecuados incluyen talco,

40 carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. La cantidad de un aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía de acuerdo con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. El aglutinante o carga puede estar presente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente.

45 Los diluyentes adecuados incluyen, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la desintegración en la boca por masticación. Dichos comprimidos prensados se pueden usar como comprimidos masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas

50 proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica.

Los desintegrantes adecuados incluyen agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como

55 crospovidona; almidón reticulado; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón sódico; poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de mandioca y almidón pregelatinizado; arcillas; "aligns" y sus mezclas. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía de acuerdo con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las

60

composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral liviano; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluye aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laurato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, A CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), y talco libre de amianto. Los agentes colorantes adecuados incluyen cualquiera de los colorantes FD & C solubles en agua certificados y aprobados y los colorantes FD & C insolubles en agua suspendidos sobre hidrato de alúmina y lacas colorantes y mezclas de los mismos. Una laca colorante es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, lo que produce una forma insoluble del colorante. Los agentes saborizantes adecuados incluyen, sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación gustativa, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspártamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitano 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes adecuados se incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y polioxietil lautil éter. Los disolventes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, bicarbonato sódico y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden desempeñar varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas para masticar, comprimidos de disolución rápida, comprimidos prensados múltiples, o comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos de recubrimiento entérico son comprimidos prensados con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago pero se disuelven o se desintegran en el intestino, de este modo se protegen los ingredientes activos del medio ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos prensados rodeados por un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir los sabores u olores desagradables y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos prensados que están cubiertos con una capa delgada o una película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Múltiples comprimidos prensados son comprimidos prensados hechos en más de un ciclo de compresión, que incluyen comprimidos en capas y comprimidos recubiertos prensado o secos.

Las formas de dosis de comprimidos se pueden preparar a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalina o granular, solo o en combinación con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente, que incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de gelatina dura (DFC), consiste en dos secciones, una deslizándose sobre la otra, de este modo encierra completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cáscara globular blanda, tal como una cáscara de gelatina, que es plastificada por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cáscaras de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los descritos en la presente, que incluyen metil - y propil -parabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosis líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosis líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen

tales soluciones se pueden preparar como se describe en la Patente U.S Nros. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir como es conocido por los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosis líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso, agente emulsionante y conservante farmacéuticamente aceptable. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas
10 acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di (alquil inferior) acetal de un alquil aldehído inferior, por ejemplo acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, endulzadas y hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener también un conservante. Para una forma de dosis líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol
15 se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medido convenientemente para la administración.

Otras formas de dosis líquidas y semisólidas útiles incluyen los que contienen el ingrediente activo proporcionado en la presente y un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluyen 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol- 550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en los que
20 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarina, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral también se pueden proporcionar en las formas de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosis micelares se pueden preparar como se describe en la Patente U.S. Nº 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma de dosis líquida.
30 Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Se pueden usar colorantes y agentes saborizantes en todas las formas de dosis anteriores.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden formular como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, que incluyen las formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

B. Administración parenteral

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, tal como se utiliza en la presente, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular en cualquier forma de dosis que sea adecuada para administración parenteral, que incluye soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para
45 soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Tales formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.
50

55 Los vehículos acuosos adecuados incluyen agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica,

inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringers de lactato. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con agua adecuados incluyen, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N, N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil- y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tampón adecuados incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en la presente, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son los que se describen en la presente, que incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son los descritos en la presente, que incluyen monolaurato de polioxietilensorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiloéter- β -ciclodextrina y sulfobutiloéter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Cuando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan para administración de dosis múltiples, las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para ser reconstituídos con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles en seco estériles para reconstituir con un vehículo antes de su uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas se difunda a través.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, cauchos de butil caucho de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar tópicamente a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente, incluye administración (intra) dérmica, conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular en cualquier forma de dosis que sea adecuada para la administración tópica para el efecto local o sistémico, que incluyen emulsiones,

soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos para pulverizar, vendas, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

- 5 Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en la adecuados para uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente invención incluyen vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o microinyección o inyección sin aguja, tales como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

- 15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden proporcionar en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüentos adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarburos, que incluyen manteca de cerdo, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como petrolato hidrófilo, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos removibles con agua, tales como ungüento hidrófilo; vehículos de ungüentos solubles en agua, que incluyen polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsiones de agua en aceite (W/O) o de aceite en agua (O/W), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). Estos vehículos son emolientes, pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

- 25 La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos de crema adecuados pueden ser lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina la fase "interna", que generalmente está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

- 30 Los geles son semisólidos, de tipo suspensión. Los geles de fase única contienen macromoléculas orgánicas distribuidas en forma sustancialmente uniforme en todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipoliálquilenos, y CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

- 40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente Las se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en las formas de supositorios, pesarlos, cirios, emplastos o cataplasma, pastas, polvos, vendas, cremas, apósitos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procedimientos convencionales como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.

- 45 Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de rigidez, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente; y antioxidantes como los descritos en la presente, que incluyen bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos e hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo y ácido poliacrílico; también se pueden utilizar combinaciones de los diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por compresión o moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

- 55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar oftálmicamente en las formas de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar intranasalmente o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para el suministro utilizando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una nebulización fina, o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosano o ciclodextrina.

Se pueden formular soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente; un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden micronizar a un tamaño adecuado para su administración por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar usando un método de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración inhalatoria/intranasal pueden comprender además un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración tópica se pueden formular para liberación inmediata o liberación modificada, que incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular como una forma de dosis de liberación modificada. Como se usa en la presente, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosis en la que la velocidad o lugar de liberación del ingrediente o ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosis inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas de dosis de liberación modificada incluyen formas de dosis de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosis de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada multiparticulada, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del ingrediente o ingredientes activos también se puede modificar variando los tamaños de partícula y el polimorfismo del ingrediente activo.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, los descriptos en la patente U.S. Nros 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6,419,961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada por matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por los expertos en la técnica (véase Takada et al., En "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descriptiva en una forma de dosis de liberación modificada se formula usando un dispositivo de matriz erosionable, que es un polímero hinchable en agua, erosionable o soluble, que incluyen polímeros sintéticos y polímeros y derivados naturales, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarroba, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma de guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como

pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; productos celulósicos tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etil hidroxietilcelulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli-(2-hidroxietil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de etilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo y cloruro de (metacrilato de trimetilaminoetilo).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente activo se disuelve o dispersa en una matriz inerte y se libera principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrado. Los materiales adecuados para uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo y metacrilato de metilo, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, butil cauchos, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/ viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos y copolímeros de carbonato de silicona; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada por matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, a través de la tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente activo, la relación del ingrediente activo versus el polímero y otros excipientes o vehiculos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación en seco o húmedo seguida de compresión y granulación por fusión seguida de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmótica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, que incluye un sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo por extrusión (ECS). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el flujo de agua hacia el núcleo desde un ambiente acuoso de uso de manera que provocar la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto de suministro.

Además del ingrediente activo, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte del agua desde el ambiente de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos hinchables en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles". Los polímeros hidrófilos hinchables en agua adecuados como agentes osmóticos incluyen polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli (metacrilato de 2 hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros PVA/PVP, copolímeros PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sódica, carragenina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden emplear agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez con que el ingrediente activo se libera inicialmente de la forma de dosis. Por ejemplo, se pueden usar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una administración más rápida durante las primeras dos horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberar de forma gradual y continua la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. En este caso, el ingrediente activo se libera a tal velocidad para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y portadores como se describe en la presente para mejorar el rendimiento de la forma de dosis o para promover la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes o son susceptibles de volverse insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), carbamato de etilo, CAP, carbamato de metilo CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato CA, etilcarbonato CA, cloroacetato CA, oxalato de etilo CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, p-toluensulfonato de CA, agar acetato, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de betaglucano, acetato de dimetil acetaldehído, triacetato de goma de algarroba, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMMC, CMEC, HPMCCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos y ésteres poli(acrílico), ácidos y ésteres poly-(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable puede ser también una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están sustancialmente cargados con un gas y no se humedecen con el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente U.S. Nº 5.798.119. Tal membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua está compuesta típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres polivinílicos, ceras y ceras sintéticas

El puerto de suministro en la membrana semipermeable se pueden formar después del recubrimiento por perforación mecánica o láser. Los puertos de suministro también se pueden formar in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una hendidura en el núcleo. Además, se pueden formar puertos de suministro durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en la patente U.S. Nros 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del ingrediente activo liberado y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosis de liberación controlada osmótica pueden comprender adicionalmente excipientes o portadores convencionales adicionales descritos en la presente para promover el rendimiento o el procesamiento de la formulación.

Las formas de dosis de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, Santus y Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21, Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695 - 708, Verma y col., J. Controlled Release 2002, 79, 7 - 27).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente activo y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Véase, Pat. Nº 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosis de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con procedimientos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan como forma de dosis de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente activo, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada multiparticulada, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pellets, que varían de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 mm a aproximadamente 2,5 mm, O de aproximadamente 100 mm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados se pueden preparar por los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen granulación húmeda y seca, extrusión/esferonización, compactación por rodillos, congelación por fusión y por recubrimiento por pulverización de núcleos semilla. Véase, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; and Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o portadores como se describen en la presente se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de las multiparticulados. Las partículas resultantes pueden constituir ellas mismas el dispositivo multiparticulado o se pueden recubrir por diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Las multiparticulados se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

4. Administración dirigida

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular para dirigir a un tejido, receptor u otra área del cuerpo del sujeto para tratar, que incluyen sistemas de suministro basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, los descritos en la patente U.S. Nros 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6,253,872; 6,139,865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

Procedimientos de uso

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la PI3K es una PI3K tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de PI3K.

En ciertas realizaciones, la PI3K es una quinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K α , PI3K β , PI3K δ , o PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es p110 α , p110 β , p110 δ , o p110 γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo salvaje de una quinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de una kinasa de Clase I.

En ciertas realizaciones, la PI3K es p110 α . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de p110 α . En ciertas realizaciones, la PI3K es una mutante p110 α . En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es R³H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R, o H1047Y. En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es R³H, K111N, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, I800L, T1025S, M1043I, H1047L, H1047R, o H1047Y. En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es C420R, E542K, E545A, E545K, Q546K, I800L, M1043I, H1047L, o H1047Y.

En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de PI3K γ .

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a PI3K δ . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a un tipo de salvaje de PI3K δ . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a una variante de PI3K δ .

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente un inhibidor selectivo de PI3K δ . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ respecto de PI3K α que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ respecto de PI3K β que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ respecto de PI3K γ que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ respecto de mTOR que varía de aproximadamente

2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente un inhibidor selectivo de PI3K β . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K β respecto de PI3K α que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K β respecto de PI3K δ que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K β respecto de PI3K γ que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K β respecto de mTOR que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces.

20 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente un inhibidor selectivo de PI3K δ y PI3K β . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ y PI3K β respecto de PI3K α que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ y PI3K β respecto de PI3K γ que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene una selectividad contra PI3K δ y PI3K β respecto de mTOR que varía de aproximadamente 2 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 500 veces, o aproximadamente 1000 veces.

35 En ciertas realizaciones, la PI3K es una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es mTOR, ATM, ATR, o DNA-PK. En ciertas realizaciones, la PI3K es mTOR.

40 En otras realizaciones, en la presente se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de a enfermedad proliferativa en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto a cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, el sujeto s un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate diferente del ser humano, un animal de granja tal como ganado, un animal de deporte o una mascota tal como un caballo, perro, o gato.

45 En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer hematológico. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad inflamatoria. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un trastorno inmunológico.

50 Los trastornos, enfermedades o afecciones se pueden tratar con un compuesto proporcionado en la presente, incluyen (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, que incluyen anafilaxia sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (que incluyen enfermedad celíaca y similares) y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias intestinales, que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileitis y enteritis; (3) vasculitis y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias, que incluyen dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria, patologías cutáneas virales que incluyen las derivadas de virus del papiloma humano, infección por VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y otras parasitarias, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades respiratorias alérgicas, que incluyen asma alérgica, asma inducida por el ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, que incluyen artritis (que incluyen reumatoide y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo de injerto (que incluyen rechazo de aloinjerto y enfermedad

60

de huésped de injerto), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, que incluyen insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad coronaria, reestenosis y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, que incluyen lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre, y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcoidosis, (13) afecciones genitales y reproductivas, que incluyen disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, que incluyen gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, que incluyen insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, que incluyen glaucoma; Y (20) enfermedades infecciosas, que incluyen el VIH.

En ciertas realizaciones, el cáncer tratable con los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención tal como se proporciona en la presente incluye, (1) leucemias, que incluyen leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tal como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico o un síntoma del mismo (como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (AR), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB- T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), (2) leucemias crónicas, que incluyen leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas, que incluyen enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin; (5) mielomas múltiples, que incluyen, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmocitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenström; (7) gammapatía monoclonal de significación indeterminada; (8) gammapatía monoclonal benigna; (9) enfermedad de la cadena pesada; (10) sarcomas de hueso y tejido conectivo, que incluyen sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de células gigantes malignas, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, Leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomyosarcoma y sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrales, que incluyen glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma cerebral primario; (12) cáncer de mama, que incluye, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; (13) cáncer suprarrenal, que incluye, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; (14) cáncer de tiroides, que incluye, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; (15) cáncer de páncreas, que incluye insulinoma, gastrinoma, glucagoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor de células carcinoides o del islote; (16) cáncer de hipófisis, que incluyen, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; (17) cáncer del ojo, que incluye, melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma coroideo, melanoma del cuerpo ciliar y retinoblastoma; (18) cáncer vaginal, que incluye, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; (19) cáncer vulvar, que incluye, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma basocelular, sarcoma y enfermedad de Paget; (20) cánceres cervicales, que incluyen, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; (21) cáncer uterino, que incluye, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; (22) cáncer de ovario, que incluye, carcinoma epitelial ovárico, tumor límite, tumor de células germinales y tumor estromal; (23) cáncer de esófago, que incluye, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrucoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas); (24) cáncer de estómago, que incluye adenocarcinoma, fungoide (polipoide), ulcerante, diseminación superficial, difusión difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; (25) cáncer de colon; (26) cáncer de recto; (27) cáncer de hígado, que incluye, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; (28) cáncer de la vesícula biliar, que incluye, adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, que incluye, papilar, nodular y difuso; (30) cáncer de pulmón, que incluyen, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas; (31) cáncer testicular, que incluye, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatoocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma de teratoma y coriocarcinoma (tumor de saco vitelino); (32) cáncer de próstata, que incluyen adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomyosarcoma; (33) cáncer peneano; (34) cáncer oral, que incluye, carcinoma de células escamosas; (35) cáncer basal; (36) cáncer de glándula salival, que incluyen adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoquístico; (37) cáncer de faringe, que incluye, cáncer de células escamosas y verrugoso; (38) cáncer de piel, que incluyen, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma netito maligno y melanoma acral lentiginoso; (39) cáncer de riñón, que incluye cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma y cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); (40) tumor de Wilms; (41) cáncer de vejiga, que incluye carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma; Y otros tipos de cáncer, que incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistoadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma

papilar y adenocarcinoma papilare (Véase Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, y Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

5 De acuerdo con el trastorno, enfermedad o afección a tratar, y la condición del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y se pueden formular, solas o juntas, en una unidad de dosis adecuada con portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. También se proporciona la
10 administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una formulación de depósito, en la que el ingrediente activo se libera durante un periodo de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones descriptos en la presente, un nivel de dosis apropiado generalmente es que varía de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 mg/kg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Dentro de este rango, la dosis puede ser un intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg por día.
15 20

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se puede formular en la forma de comprimidos que contiene de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo, en una realización, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900, y aproximadamente 1,000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente por tratar. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, que incluye una vez, dos veces, tres veces, y cuatro veces por día.
25 30

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de dicho compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, gravedad de la afección en particular y el huésped sometido a terapia.

35 En la presente también se proporcionan compuestos de la presente invención para usar en los procedimientos de modulación de la actividad de PI3K, en que el procedimiento comprende poner en contacto una enzima PIK3 con un compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante o variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la enzima PIK3 está dentro de una célula.

40 En ciertas realizaciones, la PI3K es una PI3K tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de PI3K.

En ciertas realizaciones, la PI3K es una quinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K α , PI3K β , PI3K δ o PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es p110 α , p110 β , p110 δ , o p110 γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de una quinasa de Clase I. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de una quinasa de Clase I.

45 En ciertas realizaciones, la PI3K es p110 α . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de p110 α . En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de p110 α . En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es R³H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R, o H1047Y. En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es R³H, K111N, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, I800L, T1025S, M1043I, H1047L, H1047R, o H1047Y. En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es C420R, E542K, E545A, E545K, Q546K, I800L, M1043I, H1047L, o H1047Y.
50

En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de PI3K γ . En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de PI3K γ .

55 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a PI3K γ . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a un tipo de salvaje de PI3K γ . En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente se dirige selectivamente a una variante de PI3K γ .

En ciertas realizaciones, la PI3K es una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es un tipo de salvaje de una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es una variante de una quinasa de Clase IV. En ciertas realizaciones, la PI3K es mTOR, ATM, ATR, o DNA-PK. En ciertas realizaciones, la PI3K es mTOR.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; muestra actividad inhibitoria contra una PI3K y una variante de la misma.

10 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; muestra actividad inhibitoria contra un tipo de salvaje de una PI3K. En ciertas realizaciones, la PI3K es PI3K γ .

15 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; muestra actividad inhibitoria contra una variante de PI3K. En ciertas realizaciones, la variante de PI3K es una mutante de p110 α . En ciertas realizaciones, la mutante p110 α es C420R, E542K, E545A, E545K, Q546K, I800L, M1043I, H1047L, o H1047Y.

20 El compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; también se puede usar o combinar con otros agentes o terapias útiles en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales los compuestos provistos en la presente son útiles, que incluyen asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, enfermedades infecciosas, y aquellas patologías indicadas en la presente.

25 Otros agentes terapéuticos adecuados también pueden incluir, (1) agentes alfa-adrenérgicos; (2) agentes antiarrítmicos; (3) agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; (5) agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos, por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, alquil sulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos; (6) anticoagulantes, tales como acenocumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatrán; (7) agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glibemiprida, gliburida y glipizida), tiozolidinodiones (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; (8) agentes antifúngicos, tales como amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol; (9) antiinflamatorios, por ejemplo, agentes no esteroideos antiinflamatorios, tales como aceclofenac, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina; (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; (11) agentes anti-plaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC)(por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol y aspirina ; (12) antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), y micofenolato mofetilo; (13) anticuerpos anti-TNF o receptor TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; (14) inhibidores de α P2; (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; (16) secuestrantes de ácidos biliares, tales como questran; (17) bloqueadores de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; (18) agentes quimioterapéuticos; (19) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tal como celecoxib y rofecoxib; (20) ciclosporinas; (21) fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; (22) diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrilnafeno, clortalidona, furosemida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; (23) inhibidores de la enzima de conversión de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; (24) enzimas, tales como L-asparaginasa; (25) inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; (26) inhibidores de farnesil-proteína transferasa; (27) fibratos; (28) inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; (29) secretagogos de la hormona del crecimiento; (30) inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); (31) agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos,

progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; (32) inmunosupresores; (33) antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; (34) agentes disruptores microtúbulos, tales como ecteinascidinas; (35) agentes estabilizadores de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilones A-F; (36) inhibidores de MTP; (37) niacina; (38) inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil); (39) productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; (40) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (41) complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino; (42) agentes de apertura de canales de potasio; (43) inhibidores de prenil-proteína transferasa; (44) inhibidores de la proteína tirosina quinasa; (45) inhibidores de renina; (46) inhibidores de escualeno sintetasa; (47) esteroides, tales como aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona; (48) inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; (49) inhibidores de trombina, tales como hirudina; (50) agentes trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisolidado (APSAC); (51) antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetroban; (52) inhibidores de topoisomerasa; (53) inhibidores de vasopectidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilato; y (54) otros agentes diversos, tales como, hidroxiurea, procabazina, mitotano, hexametilmelamina, y compuestos de oro.

En ciertas realizaciones, En ciertas realizaciones, las otras terapias que se pueden usar en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen cirugía, terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia y agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos).

En ciertas realizaciones, los otros agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán e ifosfamida), antimetabolitos (citarabina (también conocida como arabinósido citosina o Ara-C), HDAC (citarabina de dosis alta), y metotrexato, antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina y gemcitabina), veneno del huso (vinblastina, vincristina y vinorelbina), podofilotoxinas (etopósido, Irinotecano y topotecano), antibióticos (daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina y mitomicina), nitrosoureas (carmustina y lomustina), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), imatinib, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para una discusión más completa de las terapias de cáncer actualizadas; Véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999.

En otra realización, los usos provistos en la presente comprende la administración de un compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo, o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos y/o terapias seleccionadas entre: agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino); antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato y 5-FU); antibióticos antitumorales (por ejemplo, adiramamicina y bleomicina); alcaloides vegetales antitumorales (por ejemplo, taxol y etopósido); hormonas antitumorales (por ejemplo, dexametasona y tamoxifeno); agentes inmunológicos antitumorales (por ejemplo, interferón α , β y γ); terapia de radiación; y cirugía. En ciertas realizaciones, el uno o más agentes quimioterapéuticos y/o terapias se administran al sujeto antes, durante o después de la administración del compuesto proporcionado en la presente.

Tales otros agentes, o fármacos, se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, simultánea o secuencialmente con el compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto en la presente se proporciona usado en forma contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se puede utilizar una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto proporcionado en la presente. pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente incluyen los que también contienen uno o más ingredientes activos o agentes terapéuticos diferentes, además del proporcionado en la presente.

La relación de peso de un compuesto proporcionado en la presente con el segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de uno. En consecuencia, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente se proporciona combinado con un NSAID, la relación de peso del compuesto al NSAID puede variar de aproximadamente 1,000:1 a aproximadamente 1:1,000, o aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente y otros ingredientes activos generalmente también estará dentro del rango mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

El compuestos proporcionados en la presente también se pueden proporcionar como un artículo de manufactura usando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Patentes US Nros 5.323.907; 5.052.558; Y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen envases

blister, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previstos. .

5 En la presente también se proporcionan kits que, cuando son usados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit provisto en la presente incluye un recipiente y una forma de dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En ciertas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende una forma de dosis del compuesto proporcionado en la presente, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos diferentes descritos en la presente.

15 Los kits proporcionados en la presente pueden incluir adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, jeringas, bolsas de goteo de inyectores sin aguja, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente también pueden incluir condones para la administración de los ingredientes activos.

20 Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe ser reconstituida para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: vehículos acuosos, que incluyen agua para inyección USP, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua, que incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, que incluyen aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

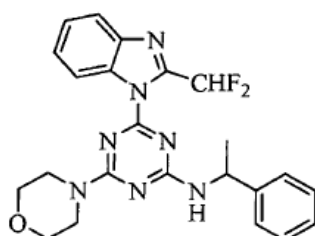
EJEMPLOS

30 Como se usa en la presente, los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura particular está definida específicamente, son compatibles con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of American Chemical Society o la Journal of Biological Chemistry. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); μ l (microlitros); M (molar); mM (milimolar); μ M (micromolar); eq. (equivalente); Mmol (milimoles); Hz (Hertz); MHz (megahertz); hr o hrs (hora u horas); min (minutos); y MS (espectrometría de masas).

35 Para todos los ejemplos siguientes, se pueden utilizar procedimientos de desarrollo y purificación estándares conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas ilustradas en la presente pretenden ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la descripción.

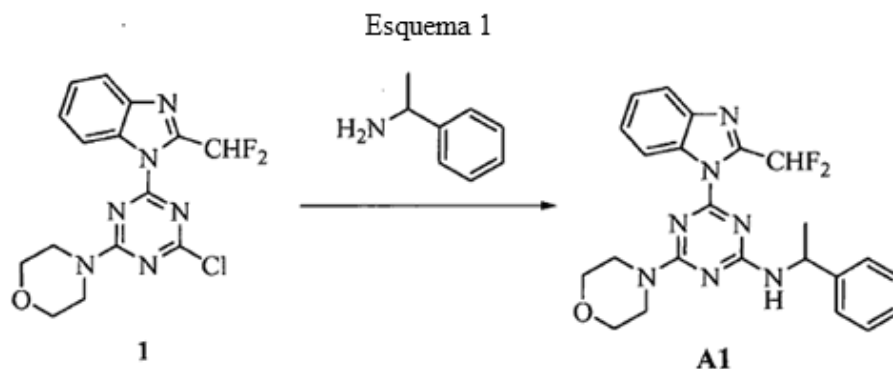
Ejemplo 1

40 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(1-feniletil)-1,3,5-triazin-2-amina A1



A1

45 El Compuesto A1 se preparó de acuerdo con Esquema 1, en el que el compuesto 1 (1-[4-cloro-6-(4-morfolinil)-1,3,5-tiazin-2-il]-2-(difluorometil)-1H-benzimidazol) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de la solicitud de patente U.S. N° 2007/244110.

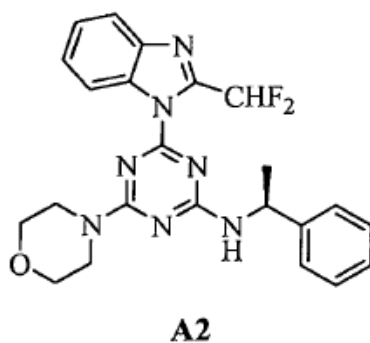


Una mezcla del compuesto 1 (184 mg, 0,502 mmol) y α -metilbencilamina (121 mg, 1,00 mmol) en dioxano (25 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se vertió en agua para precipitar un sólido blanco, que se recristalizó en etanol para proporcionar 185 mg (81% de rendimiento) del compuesto A1 como un sólido blanco: 97,1% de pureza (HPLC); MS m/z: 452,2 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (rotámeros) δ 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 7,44-7,28 (m, 8H), 5,59 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H), 5,19-5,06 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 8H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 2

10 Síntesis de (S)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(1-feniletil)-1,3,5-triazin-2-amina A2

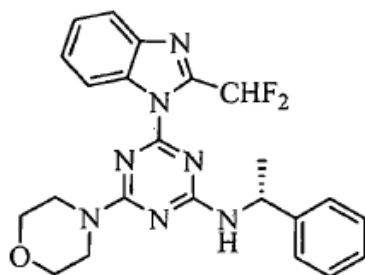


15 El Compuesto A2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A1, sustituyendo (S)- α -metilbencilamina en lugar de α -metilbencilamina para proporcionar el producto con 82% de rendimiento: 90,6% de pureza (HPLC); MS m/z: 452,2 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (rotámeros) δ 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,65 (t, JHF = 54,0 Hz, 0,5H), 7,41-7,22 (m, 8H), 5,61-5,57 (m, 0,5H), 5,25-5,17 (m, 1H), 3,87-3,66 (m, 8H), 1,68-1,61 (m, 3H) ppm.

20 Ejemplo 3

Síntesis de (R)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N1-feniletil)-1,3,5-triazin-2-amina A3

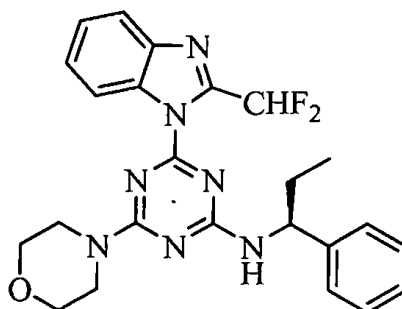
**A3**

El Compuesto A3 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A1, sustituyendo (R)- α -metilbencilamina en lugar de α -metilbencilamina para proporcionar a 68% de rendimiento del producto: 98,7% de pureza (HPLC); MS m/z: 452 (M+1);

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (t, JHF= 54,0 Hz, 0,5H), 7,44-7,19 (m, 7,5H), 5,58 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 5,20 (m, 1H), 3,88-3,65 (m, 8H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 4

- 10 Síntesis de (S)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(1-fenilpropil)-1,3,5-triazin-2-amina A5

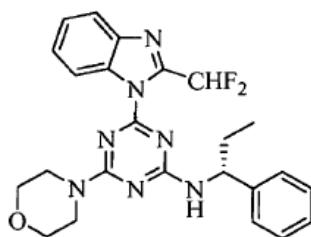
**A5**

El Compuesto A5 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A1, sustituyendo (S)- α -etilbencilamina en lugar de α -metilbencilamina para proporcionar el producto en 73% de rendimiento: 96,7% de pureza (LCMS); MS m/z: 466,2 (M+1);

- 15 ^1H RMN (DMSO_{d6} , 500 MHz) (rotámeros) δ 8,58 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H), 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 8,11 (m, 0,4H), 7,91 (t, JHF = 53,0 Hz, 0,6H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,61 (t, JHF = 53,0 Hz, 0,4H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,88-3,55 (m, 8H), 1,95-1,65 (m, 1H), 0,93 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 5

- 20 Síntesis de (R)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(1-fenilpropil)-1,3,5-triazin-2-amina A6

**A6**

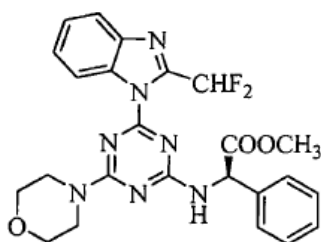
El Compuesto A6 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A1, sustituyendo (R)- α -etilbencilamina en lugar de α -metilbencilamina para proporcionar un 62% de rendimiento del producto: 96,2% de pureza (HPLC); MS m/z: 466,2 (M+1);

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) (rotámeros) δ 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 0,6H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,6H), 7,46-7,25 (m, 7,4H), 5,62 (m, 0,5H), 4,99 (m, 0,5H), 4,92 (m, 0,5H), 3,87-3,65 (m, 8H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 6

Síntesis de (R)-metil 2-((4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-fenilacetate A11

10



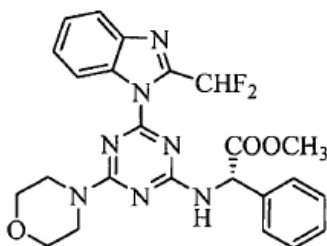
A11

La solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió gota a gota a una solución de clorhidrato de (R)-2-fenilglicina metil éster (83 mg, 0,41 mmol) en agua (4 ml) a 0 °C hasta pH = 8. Posteriormente la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se añadió a una mezcla de compuesto 1 (50 mg, 0,14 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 hrs. Después de eliminar los productos volátiles al vacío, el residuo se tomó en agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/5) para proporcionar 44 mg (65% de rendimiento) del compuesto A11 como un sólido amarillo: 98,71% de pureza (LCMS); MS m/z: 496,1 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) (rotámeros) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 7,52-7,35 (m, 7,5H), 6,33 y 6,25 (2d, J = 6,5 y 6,0 Hz, 1H), 5,69 y 5,60 (2d, J = 6,5 y 6,0 Hz, 1H), 3,89-3,70 (m, 11H) ppm.

Ejemplo 7

Síntesis de 2-((4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-fenilacetato de (S)-metilo A12

25



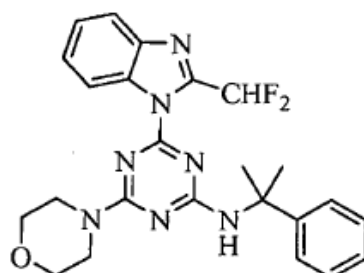
A12

El Compuesto A12 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A11, sustituyendo el clorhidrato de (S)-2-fenilglicina metil éster en lugar de clorhidrato de (R)-2-fenilglicina metil éster para proporcionar el producto con 67% de rendimiento: 95,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 496,1 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,89 (m, 1H), 7,64 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 7,52-7,36 (m, 7,5H), 6,32 y 6,25 (2d, J = 6,0 y 5,5 Hz, 1H), 5,69 y 5,60 (2d, J = 6,5 y 6,0 Hz, 1H), 3,89-3,62 (m, 11H) ppm.

30

Ejemplo 8

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,5-triazin-2- amina A7



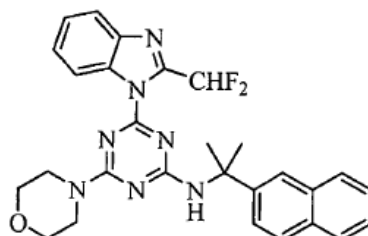
A7

5 Una mezcla de compuesto 1 (184 mg, 0,502 mmol) y 2-fenilpropan-2-amina (170 mg, 1,26 mmol) en dioxano (5 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se separaron con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso (1 N), agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (10-21% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 148 mg (63% de rendimiento) como un sólido blanco: 99,6% de pureza (HPLC); MS m/z: 466,2 (M+1);

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (rotámeros) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,66 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3,5H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H), 6,82 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 5,82 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,80 y 1,78 (2s, 6H) ppm.

Ejemplo 9

15 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-N-(2-(naftalen-2-il)propan-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina A13



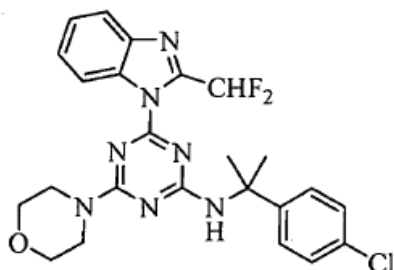
A13

20 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,6 ml, 3,0 M en tetrahidrofurano, 10,5 mmol) a una solución de naftalen-2-carbonitrilo (459 mg, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla resultante se añadió tetraisopropanolato de titanio (0,9 ml, 3,0 mmol) y posteriormente se irradió con un microondas a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un producto bruto, que se trituró mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico en éter (1 N) para precipitar 2-(naftalen-2-il)propan-2-amina como su sal ácido clorhídrico (600 mg, 90%) como un sólido amarillo: 84,7% de pureza (LCMS); MS m/z: 171 (M+1).

25 El clorhidrato de 2-(naftalen-2-il)propan-2-amina bruto (246 mg, 1,09 mmol), compuesto 1 (200 mg, 0,550 mmol), y carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) se suspendieron en dioxano (25 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 150 mg (53% de rendimiento) del compuesto A13 como un sólido blanco: 98,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 516,2 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,98-7,36 (m, 10H), 7,15-6,87 (m, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Hz, 0,4H), 5,88 y 5,83 (2s, 1H), 3,87-2,89 (m, 8H), 1,89 y 1,86 (2s, 6H) ppm.

30 Ejemplo 10

Síntesis de N-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A8



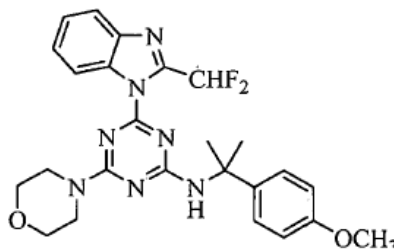
A8

5 El Compuesto A8 se sintetizó en dos etapas de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A13, sustituyendo 4- clorobenzonitrilo en lugar de naftaleno-2-carbonitrilo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 125 mg (41% de rendimiento durante 2 etapas) del compuesto A8 como un sólido blanco: 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 500,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 0,6H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H), 7,65 (t, JHF = 54,0 Hz, 0,6H), 7,49-7,33 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,15-6,87 (m, 0,8H), 5,75 y 5,72 (2s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,79 y 1,76 (2s, 6H) ppm.

Ejemplo 11

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-(4-metoxifenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5- triazin-2-amina A9

15

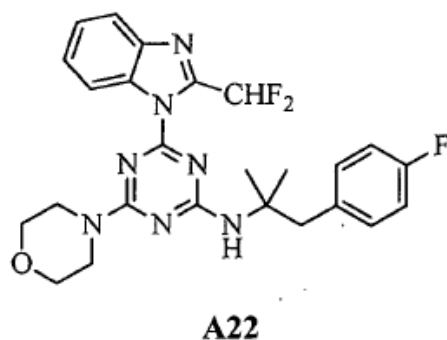


A9

20 El Compuesto A9 se sintetizó en 2 etapas de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A13, sustituyendo 4-metoxibenzonitrilo en lugar de naftaleno-2-carbonitrilo. El compuesto A9 bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 150 mg (50% de rendimiento durante 2 etapas) del producto como un sólido blanco: 98,0% de pureza (LCMS), MS m/z: 496,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 0,5H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (t, JHF = 53,0 Hz, 0,5H), 5,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (m, 5H), 3,76 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,79 y 1,75 (2s, 6H) ppm.

25 Ejemplo 12

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A22

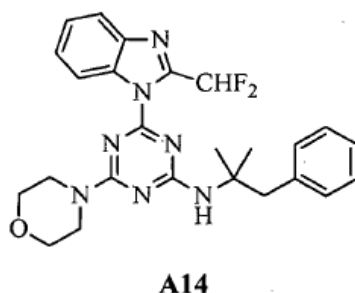


Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-amina (125 mg, 0,748 mmol) y compuesto 1 (183 mg, 0,499 mmol) en dioxano (15 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina (35 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco: 98,1% de pureza (HPLC); MS m/z: 498,2 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,00-3,72 (m, 8H), 3,18 (s, 2H), 1,45 (s, 6H) ppm.

10 Ejemplo 13

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A14



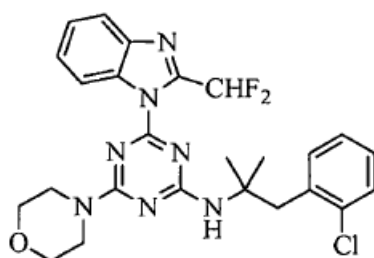
15 A una mezcla de 2-metil-1-fenil-2-propanol (1,5 g, 10 mmol) y acetonitrilo (3 ml) en ácido acético (15 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas y posteriormente se vertió en agua helada (ca. 200 ml). La solución acuosa se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidróxido de sodio hasta pH > 11. La suspensión se agitó durante 0,5 horas adicionales y posteriormente el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido blanco se secó al aire para proporcionar N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il) acetamida (1,5 g, 78% de rendimiento), que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional.

20 Una mezcla de N-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)acetamida (191 mg, 1,00 mmol) e hidróxido de potasio (1 g) en etilenglicol (10 ml) se sometió a reflujo durante 8 horas. La mezcla se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2-metil-1-fenilpropan-amina bruto (200 mg) como un aceite marrón, que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional.

25 El Compuesto A14 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A22, sustituyendo la 2-metil-1-fenilpropan-amina bruta en lugar de 1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A14 (30 mg, 13% de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco: 96,4% de pureza (HPLC); MS m/z: 480,3 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,01-3,75 (m, 8H), 3,22 (s, 2H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 14

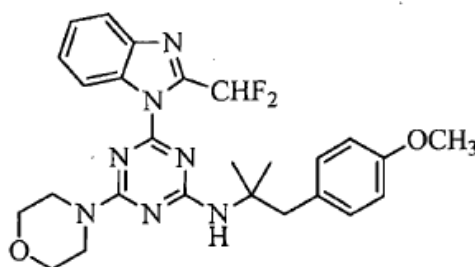
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A16

**A16**

Una mezcla de clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina (165 mg, 0,750 mmol), compuesto 1 (184 mg, 0,502 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol) en dioxano (15 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 80% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso 0,5%) para proporcionar 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina (65 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco: 99,2% de pureza (HPLC); MS m/z: 514,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66 (t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,24-7,05 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 4,05-3,70 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm.

10 Ejemplo 15

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A25

**A25**

15 Una mezcla de 4-(hidroximetil)fenol (1,0 g, 8,1 mmol) y 2-nitropropano (4,0 g, 45 mmol) en diglima (50 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ter-butóxido de potasio (0,45 g, 4,0 mmol) en porciones, posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol (1,3 g, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

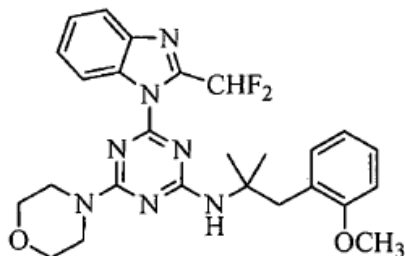
20 Se añadió yodometano (0,12 ml, 1,3 mmol) a una mezcla de 4-(2-metil-2-nitropropil)fenol (300 mg, 1,5 mmol) y carbonato de potasio (425 mg, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml). Después del reflujo durante la noche, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 1-metoxi-4-(2-metil-2-nitropropil)benceno bruto (200 mg, 62% de rendimiento) como aceite amarillo que se usó directamente en la próxima etapa.

25 El 1-metoxi-4-(2-metil-2-nitropropil)benceno bruto (200 mg, 0,96 mmol) se combinó con paladio en carbón (40 mg) en metanol (30 ml). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1-(4-metoxi-fenil)-2-metilpropan-2-amina (150 mg, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. (MS m/z: 180 (M+1)).

30 Una mezcla de la 1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-amina (73 mg, 0,41 mmol) y el compuesto 1 (100 mg, 0,27 mmol) en dioxano (25 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A25 (40 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco: > 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 510,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,83 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 1,45 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 16

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A19



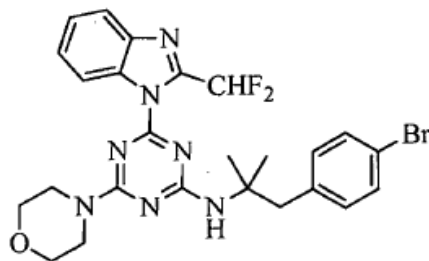
A19

- 5 El Compuesto A19 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A16, sustituyendo 1-(2-metoxifenil)-2-metilpropan-2-amina en lugar de clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina. El producto se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 80% acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto A19 (66 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: > 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 510,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,42 (dd, J = 7,5 Hz y 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 6,5 Hz y 2,5 Hz, 1H), 7,67 (t, JNF = 53,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,5 Hz y 1,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,74 (m, 8H), 3,04 (s, 2H), 1,56 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 17

Síntesis de N-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropan-2-il)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A24

15

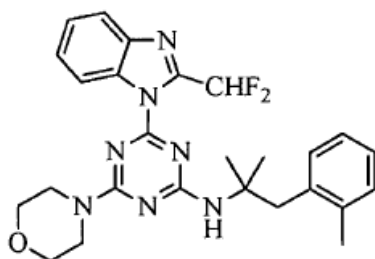


A24

- 20 El Compuesto A24 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A16, sustituyendo 1-(4-bromofenil)-2-metilpropan-2-amina clorhidrato de en lugar del clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina. El producto se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 80% de acetonitrilo en agua) que produjo el compuesto A24 (110 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco: 98,6% de pureza (HPLC); MS m/z: 558,2 (M+1), 560,2 (M+3); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,00-3,70 (m, 8H), 3,18 (s, 2H), 1,47 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 18

- 25 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(o-tolil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A18

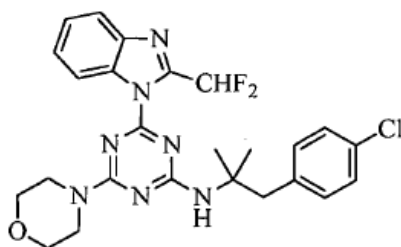
**A18**

5 El Compuesto A18 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A16, sustituyendo 2-metil-1-(o-tolil)propan-2-amina clorhidrato de en lugar de 1-(2-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina clorhidrato de. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto A18 (120 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 494,2 (M+1);

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (t, JHF = 53,5, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,22-6,98 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,00-3,75 (m, 8H), 3,25 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 19

10 Síntesis de N-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A23

**A23**

15 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 5,5 ml, 16,5 mmol) gota a gota a una solución de 4-clorofenilacetato de metilo (1,0 g, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol (1,0 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

20 Una solución del alcohol bruto (184 mg, 0,996 mmol) y cloroacetnitrilo (150 mg, 1,99 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) a la solución gota a gota mientras que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución resultante se vertió en hielo y se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio sólido a pH > 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 150 mg de 2-cloro-N-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)acetamida como sólido amarillo. El material bruto se usó directamente en la próxima etapa.

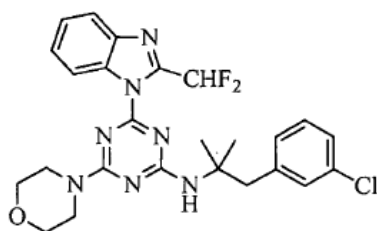
30 A una mezcla de 2-cloro-N-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)acetamida (259 mg, 1,00 mmol) en dioxano (5,0 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 ml). Después de agitar a 105 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se alcalinizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH > 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto posteriormente se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 25% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso 0,01%) para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina (70 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco.

35 Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-2-amina (70 mg, 0,38 mmol), compuesto 1 (93 mg, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (69 mg, 0,50 mmol) en dioxano (10 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 70% de

acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso 0,01%) para proporcionar el compuesto A23 (57 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco: 93,1% de pureza (HPLC); MS m/z: 514,1 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,18-6,90 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,00-3,72 (m, 8H), 3,19 (s, 2H), 1,45 (s, 6H) ppm.

5 Ejemplo 20

Síntesis de N-(1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-il)-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A20



A20

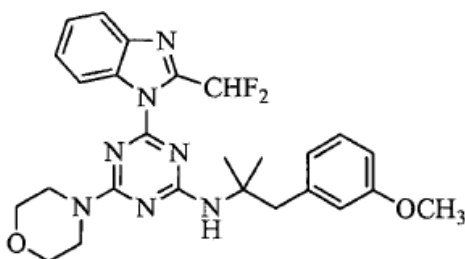
10 Cloruro de tionilo (11 g, 100 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de ácido 3-clorofenilacético (1,7 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante 12 horas. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y el concentrado para proporcionar 1,5 g de 2-(3-clorofenil)acetato de metilo como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

15 El Compuesto A20 se sintetizó en 4 etapas de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A23, sustituyendo el 2-(3-clorofenil)acetato de metilo bruto en lugar de 4-clorofenilacetato de metilo. El producto final se purificó por cromatografía flash en fase inversa (0 a 70% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso 0,01%) para proporcionar 19 mg del compuesto A20 como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 514,1 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,00-3,69 (m, 8H), 3,19 (s, 2H), 1,47 (s, 6H) ppm.

20

Ejemplo 21

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A21



A21

25

Diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 2,71 ml, 5,42 mmol) se añadió a una mezcla de isobutirato de etilo (600 mg, 5,17 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió cloruro de 3-metoxibencilo (1,15 g, 7,34 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otra 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó mediante agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar etil-3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato (1,3 g) como un aceite amarillo, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

30

El etil-3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato bruto (1,00 g, 4,23 mmol) se tomó en una solución de etanol (50 ml) e hidróxido de sodio (2 N, 10 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y posteriormente se concentró al vacío. La solución acuosa concentrada se acidificó con ácido clorhídrico (2 N) a pH 3-4 y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para producir

35

ácido 3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoico (600 mg) como un aceite marrón, que se usó directamente en la próxima etapa. MS m/z: 207 (M-1).

5 Una mezcla de ácido 3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoico (200 mg, 0,96 mmol) en acetona (40 ml) y agua (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) a la mezcla de reacción seguido por cloroformiato de metilo (118 mg, 1,25 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y posteriormente otra solución de azida sódica (94 mg, 1,45 mmol) en agua (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoil azida (60 mg) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

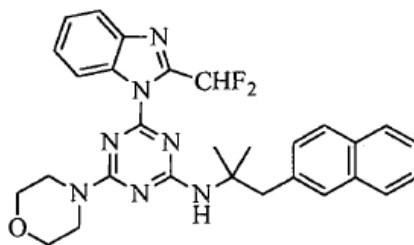
10 Una mezcla del 3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoil azida bruto (160 mg, 0,69 mmol) en tolueno (20 ml) se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar 1,3-bis(1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il)urea (158 mg) como un aceite marrón, que se usó sin purificación: MS m/z: 383 (M-1).

15 Una mezcla de la urea bruta (80 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de potasio (32 mg, 0,57 mmol) en etilen glicol (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-2-amina (75 mg) como un aceite marrón, que se usó directamente en la próxima etapa. MS m/z: 180 (M+1).

20 Una mezcla de la amina bruta (63 mg, 0,35 mmol) y compuesto 1 (100 mg, 0,27 mmol) en dioxano (25 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A21 (30 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 510,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,5 Hz & 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,00-3,76 (m, 8H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 1,48 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 22

25 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A26



A26

30 bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 25,3 ml, 25,3 mmol) se añadió a una mezcla de isobutirato de etilo (2,67 g, 23,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 m, una solución de 2-(clorometil)naftaleno (400 mg, 2,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante otra hora y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar etil 2,2-dimetil-3-(naftalen-2-il)propanoato (1,00 g) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

35 El éster bruto (915 mg) se tomó en dioxano (4 ml) y 20% hidróxido de sodio acuoso (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fracción acuosa se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentró para producir ácido 2,2-dimetil-3-(naftalen-2-il)propanoico (211 mg, 40% de rendimiento durante dos etapas) como un sólido blanco, que se usó directamente en la próxima etapa.

40 Una mezcla del ácido intermediario (211 mg, 0,920 mmol) en acetona (3 ml) y agua (0,3 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil amina (0,20 ml, 1,40 mmol) a la mezcla de reacción seguida por cloroformiato de metilo (104 mg, 1,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y una solución de azida sódica (120 mg, 1,84 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter de petróleo. Las fracciones orgánicas combinadas se

45

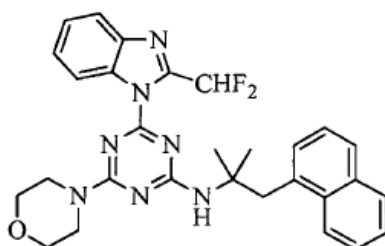
lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 2,2-dimetil-3-(naftalen-2-il)propanoil azida bruto (117 mg, 50% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

5 La acil azida bruta (117 mg, 0,46 mmol) se sometió a reflujo en tolueno (3 ml) durante la noche para generar el intermediario isocianato. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y una solución de 10% ácido clorhídrico (3 ml) se añadió. Después del reflujo durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para proporcionar 2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina (98 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la próxima etapa.

10 Una mezcla de la amina bruta (98 mg, 0,42 mmol), compuesto 1 (103 mg, 0,28 mmol) y carbonato de potasio (116 mg, 0,84 mmol) en dioxano (3 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A26 (12 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco: > 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 530,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,37 (m, 10H), 5,19 (s, 1H), 4,04-3,75 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 23

15 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(naftalen-1-il)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A27



A27

20 Bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 10 ml, 30 mmol) se añadió gota a gota a una solución de naftalen-1-acetato de metilo (2,0 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, las mezclas de reacción se inactivaron mediante la adición de agua. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 2-metil-1-(naftalene-1-il)propan-2-ol bruto (2,0 g) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la próxima etapa.

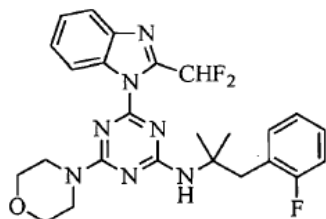
25 El alcohol bruto (2,0 g, 10 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4,9 g, 50 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar N-(2-metil-1-(naftalen-1-il)propan-2-il)acetamida (0,90 g, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo.

30 El ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se añadió a una solución del intermediario acetamida (0,20 g, 0,83 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 días. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se alcalinizó a pH 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-metil-1-(naftalen-1-il)propan-2-amina bruta (0,15 g, 23% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

40 La amina bruta (153 mg, 0,25 mmol), compuesto 1 (48 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0,25 mmol) se tomaron en dioxano (2 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A27 (16 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco: > 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 530,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,02-3,73 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 1,54 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 24

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A15



A15

5

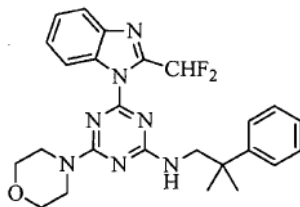
El Compuesto A15 se sintetizó en 6 etapas de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A21, sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-metoxibencilo. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A15 (30 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco: 99,4% de pureza (HPLC); MS m/z: 498,2 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,00-3,73 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 1,49 (s, 6H) ppm.

10

Ejemplo 25

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-2-fenilpropil)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A29

15



A29

E hidruro de aluminio y litio en polvo (137 mg, 3,61 mmol) se añadió en porciones a una solución de 2-metil-2-fenilpropanenitrilo (436 mg, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción posteriormente se enfrió a 0 °C y agua (66 ml, 3,7 mmol), hidróxido de sodio 10% (1,44 g, 3,6 mmol) y agua (195 ml, 10,8 mmol), respectivamente, se añadieron gota a gota en la mezcla de reacción. La suspensión se filtró a través de sulfato de magnesio anhidro y la solución se concentró bajo vacío para proporcionar 2-metil-2-fenilpropan-1-amina (400 mg) como un aceite amarillo, que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional.

20

La amina bruta (400 mg, 2,7 mmol) y compuesto 1 (147 mg, 0,401 mmol) se sometieron a reflujo en dioxano (25 ml) durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A29 (75 mg, 35% de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco: > 99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 480,2 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (rotámetros) δ 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 7,64 y 7,60 (2t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,28 (m, 1H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 10H), 1,45 y 1,44 (2s, 6H) ppm.

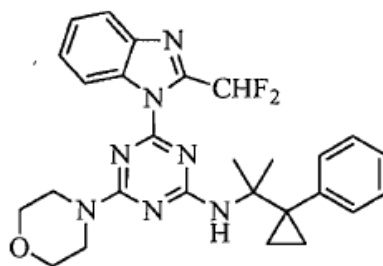
25

Ejemplo 26

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-(1-fenilciclopropil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A30

30

35

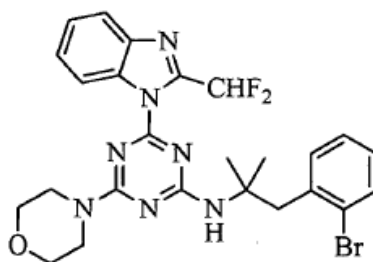
**A30**

5 Bromuro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 3,0 ml, 9,0 mmol) se añadió a una solución de 1-fenil-1-ciclopropanocarbonitrilo (429 mg, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Posteriormente se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,9 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora en la microondas. Después del enfriamiento, una solución de amoníaco acuoso 25% (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se combinó, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-(1-fenilciclopropil)propan-2-amina (400 mg) como un aceite amarillo bruto: MS m/z: 178 (M+1).

10 La amina bruta (200 mg, 1,1 mmol) se combinó con el compuesto 1 (100 mg, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 1,1 mmol) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por reversed phase cromatografía flash (0 a 85% acetonitrilo en 0,01% bicarbonato de sodio) para proporcionar el compuesto A30 (46 mg 34% de rendimiento) como un sólido blanco: 94,4% de pureza (HPLC); MS m/z: 506,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (t, JHF = 54,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,00-3,65 (m, 8H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (m, 2H), 0,84 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 27

20 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A17

**A17**

25 Diisopropilamida de litio (2 M en hexano, 1,5 ml, 3,0 mmol) se añadió a una solución de isobutirato de etilo (233 mg, 2,01 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) at -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Posteriormente, una solución de bromuro de 2-bromobencilo (250 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otra 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó en sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar 482 mg de 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo como un aceite amarillo. El intermediario bruto se usó directamente en la próxima etapa.

35 Una solución del éster bruto (482 mg) en dioxano (2 ml) se combinó con hidróxido de sodio acuoso (20%, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fracción acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con acetato de etilo, las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 121 mg

(47% de rendimiento para dos etapas) de ácido 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoico como un sólido blanco. El ácido carboxílico bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS m/z: 255,0 (M-1).

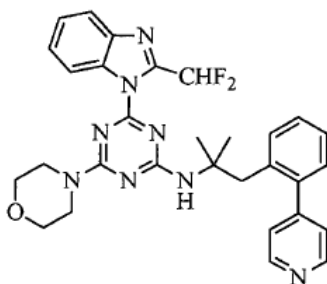
5 Se añadió trietilamina (112 mg, 1,11 mmol) a una mezcla del ácido carboxílico intermediario (188 mg, 0,731 mmol) en acetona (8 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y cloroformiato de metilo (84 mg, 0,88 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente una solución de azida sódica (95 mg, 1,46 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter de petróleo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron para proporcionar 162 mg (79% de rendimiento) de 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoil azida como un sólido blanco, que se usó directamente en la
10 próxima etapa: MS m/z: 252,9 (M-28).

Una solución de la acil azida bruta (162 mg, 0,574 mmol) en tolueno (3 ml) se sometió a reflujo durante la noche para proporcionar 1- bromo-2-(2-isocianato-2-metilpropil)benzeno. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico acuoso 10% (3 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. Los productos volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 129 mg (85% de rendimiento) de clorhidrato de 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-amina como un sólido blanco. La sal clorhidrato de amina bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS m/z: 228,1 (M+1).
15

Una mezcla de la sal de amina (129 mg, 0,49 mmol), compuesto 1 (121 mg, 0,33 mmol), y carbonato de potasio (183 mg, 1,33 mmol) se sometió a reflujo en dioxano (4 ml) durante la noche. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 99 mg (54% de rendimiento) del compuesto A17, 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina, como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 558,2 (M+1), 560,2 (M+3); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,42 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,01-3,76 (m, 8H), 3,46 (s, 2H), 1,54 (s, 6H) ppm.
20

25 Ejemplo 28

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(piridin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A33

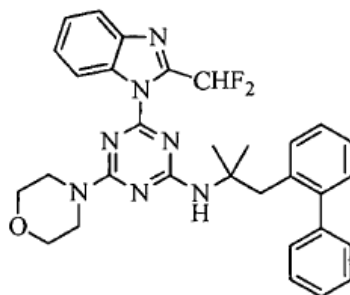


A33

30 El Compuesto A17 (200 mg, 0,358 mmol), ácido piridinil-4-borónico (49 mg, 0,40 mmol), carbonato de sodio (114 mg, 1,08 mmol), y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (29 mg, 0,036 mmol) se tomaron en N,N'-dimetilformamida (4 ml) y agua (1 ml) y se agitó bajo nitrógeno a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 18 mg (9% de rendimiento) del compuesto A33, 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-
35 metil-1-(2-(piridin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina, como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 557,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) (rotámeros) δ 8,53 (br s, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 4,88 (s, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 1,28 (s, 6H) ppm.

40 Ejemplo 29

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(bifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A47

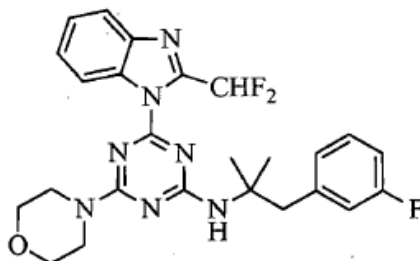


A47

El Compuesto A17 (140 mg, 0,251 mmol), ácido fenilborónico (61 mg, 0,500 mmol), carbonato de sodio (80 mg, 0,755 mmol), y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (21 mg, 0,0257 mmol) se tomaron en N,N'-dimetilformamida (8 ml) y agua (2 ml) y se agitó bajo nitrógeno a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, y se concentró. El producto bruto se purificó por SFC quiral para proporcionar 60 mg (44% de rendimiento) del compuesto A47, 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(bifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina, como un sólido blanco: >99,5% de pureza (HPLC); MS m/z: 556,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) (rotámetros) δ 8,39 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 7H), 7,22 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,92-3,55 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 1,28 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 30

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A39

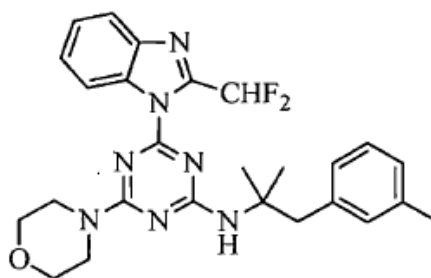


A39

El Compuesto A39 se sintetizó en 6 etapas de acuerdo con el procedimiento para A21, sustituyendo bromuro de 3-fluorobencilo en lugar de cloruro de 3-metoxibencilo. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A39 (35 mg) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 498,2 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 31

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-m-tolilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A49

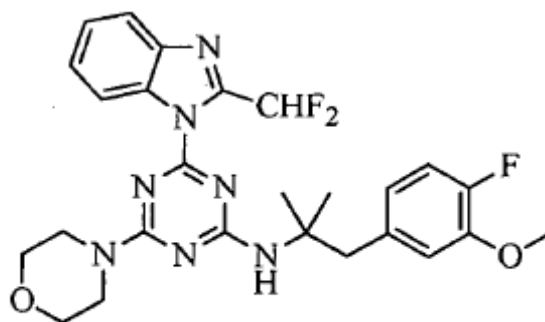
**A49**

5 El Compuesto A49 se sintetizó en 6 etapas de acuerdo con el procedimiento para A21, sustituyendo bromuro de 3-metilbencilo en lugar de cloruro de 3-metoxibencilo. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A49 (15 mg) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 494,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10-6,88 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,10-3,80 (m, 8H), 3,16 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 32

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A50

10

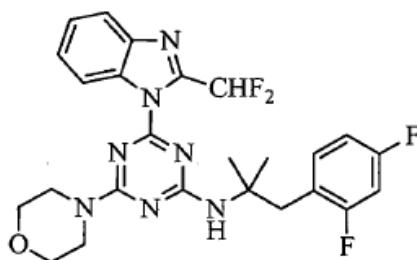
**A50**

15 El Compuesto A50 se sintetizó en 6 etapas de acuerdo con el procedimiento para A21, sustituyendo 4-fluoro-3-metoxibencilo en lugar de cloruro de 3-metoxibencilo. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A50 (115 mg) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 528,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,01-3,78 (m, 8H), 3,77 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 33

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A51

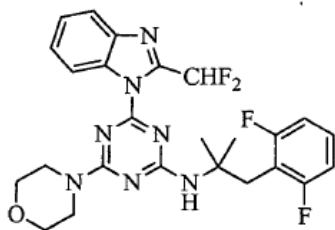
20

**A51**

5 El Compuesto A51 se sintetizó en 5 etapas de acuerdo con el procedimiento para A20, sustituyendo ácido 2,4-difluorofenilacético en lugar de ácido 3-clorofenilacético. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A51 (60 mg) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 516,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,00-3,75 (m, 8H), 3,26 (s, 2H), 1,49 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 34

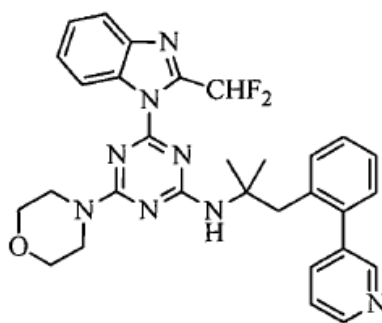
10 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2,6-difluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A52

**A52**

15 El Compuesto A52 se sintetizó en 5 etapas de acuerdo con el procedimiento para A20, sustituyendo ácido 2,6-difluorofenilacético en lugar de ácido 3-clorofenilacético. El producto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A52 (38 mg) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 516,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,91 (t, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,05-3,70 (m, 8H), 3,33 (s, 2H), 1,53 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 35

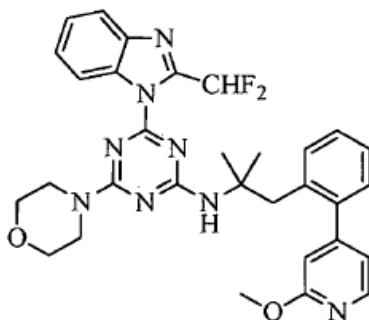
20 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(piridin-3-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A40

**A40**

El Compuesto A40 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A40 (41 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 557,3 (M+1); ¹H RMN (DMSO₆₆, 500 MHz) δ 8,58 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 3,82-3,60 (m, 8H), 3,34 (s, 2H), 1,23 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 36

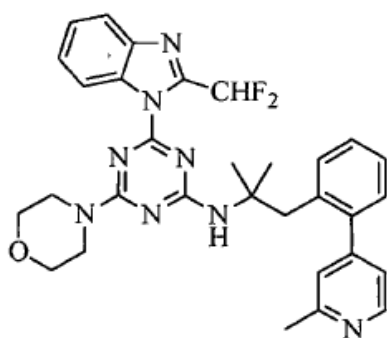
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A41

**A41**

El Compuesto A41 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 2-metoxipiridine-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A41 (250 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco: 95% de pureza (HPLC); MS m/z: 587,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 37

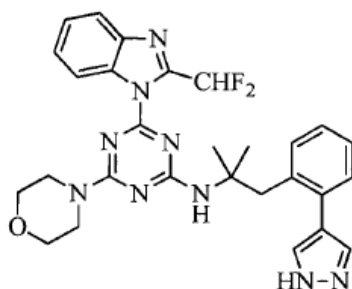
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(2-metilpiridin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A43

**A43**

El Compuesto A43 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 2-metilpiridin-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A43 (15 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 571,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,13-6,95 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,00-3,75 (m, 8H), 3,36 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,28 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 38

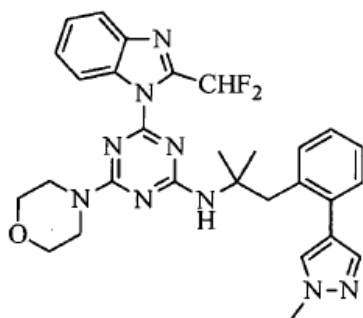
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A44

**A44**

El Compuesto A44 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A44 (15 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 546,3 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12,84 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 3,85-3,42 (m, 8H), 3,42 (s, 2H), 1,21 (s, 6H) ppm.

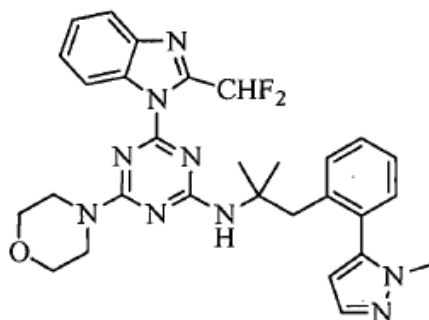
Ejemplo 39

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A45

**A45**

5 El Compuesto A45 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A45 (35 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 560,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,28-7,17 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 3,95-3,78 (m, 11H), 3,40 (s, 2H), 1,35 (s, 6H) ppm. Ejemplo 40

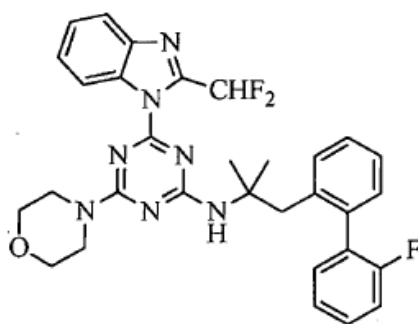
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A46

**A46**

10 El Compuesto A46 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A46 (7 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 560,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,24 (t, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,96-3,75 (m, 8H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 41

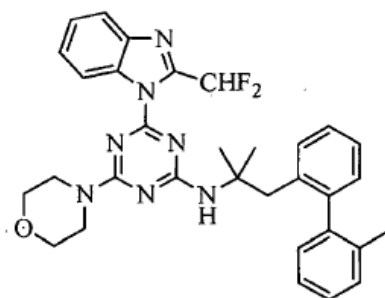
15 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2'-fluorobifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A59

**A59**

5 El Compuesto A59 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 2-fluorofenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A59 (73 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 574,2 (M+1); ¹H RMN (DMSO_{d6}, 500 MHz) δ 8,61 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,39-7,22 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 3,74 (m, 8H), 3,30 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 42

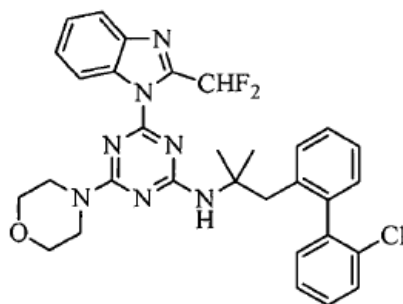
10 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2'-metilbifenil-2-il)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A60

**A60**

15 El Compuesto A60 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 2-metilfenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A60 (120 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 570,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,42 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,35-6,95 (m, 8H), 5,01 (s, 1H), 4,10-3,70 (m, 8H), 3,30 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 43

20 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(6'-clorobifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A61

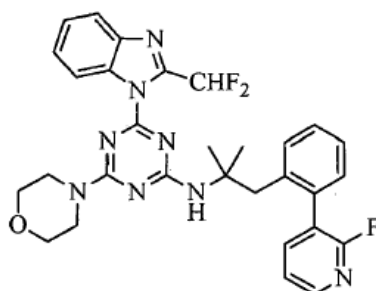
**A61**

5 El Compuesto A61 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido ácido fenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A61 (88 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 590,2 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,92 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,27-7,00 (m, 5H), 4,96 (s, 1H), 4,00-3,75 (m, 8H), 3,24 (d, 2H), 1,33 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 44

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(6'-clorobifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A62

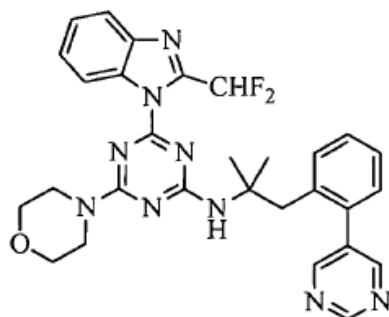
10

**A62**

15 El Compuesto A62 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 2-fluoro-3-piridinilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A62 (134 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco: 96% de pureza (HPLC); MS m/z: 575,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,05-3,70 (m, 8H), 3,60 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 45

20 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(pirimidin-5-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A63

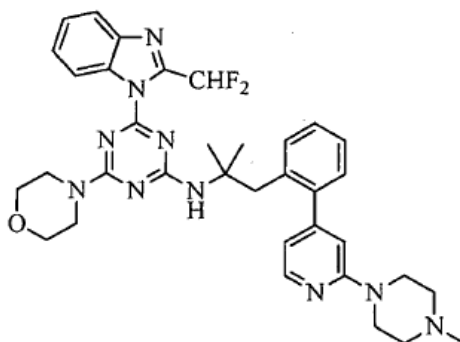
**A63**

5 El Compuesto A63 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido pirimidin-5-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A63 (75 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 558,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50-7,27 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 8H), 3,34 (s, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 46

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A64

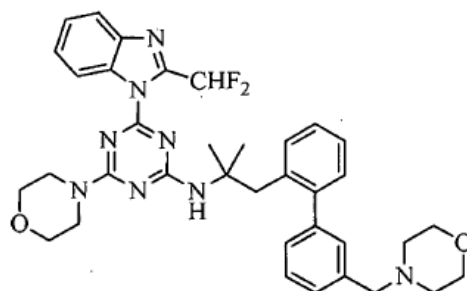
10

**A64**

15 El Compuesto A64 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridine-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A64 (24 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 655,4 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,58 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,82-3,62 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 3,26 (br s, 4H), 2,25 (br s, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,23 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 47

20 Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(3'-(morfolinometil)bifenil-2-il)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A65



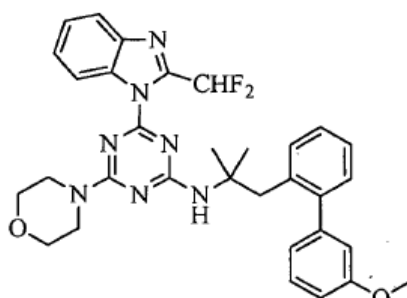
A65

5 El Compuesto A65 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido 3-(morfolinometil)fenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A65 (40 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 655,3 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,39 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35-7,10 (m, 8H), 4,97 (s, 1H), 3,93-3,74 (m, 8H), 3,68 (m, 4H), 3,50-3,32 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 1,23 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 48

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(3'-metoxibifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A66

10



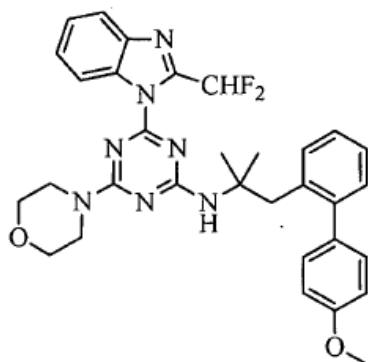
A66

15 El Compuesto A66 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33 sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A66 (18 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 586,3 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,39 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,88-6,70 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,55 (s, 1H) 3,38 (s, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 49

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4'-metoxibifenil-2-il)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A67

20

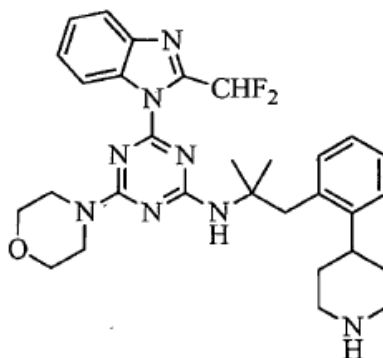


A67

El Compuesto A67 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A67 (83 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 586,2 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,61 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,30-7,19 (m, 4H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,73 (d, 2H), 3,82-3,63 (m, 8H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 1,21 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 50

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(piperidin-4-il)fenil)propan-2-il)-6- morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A68



A68

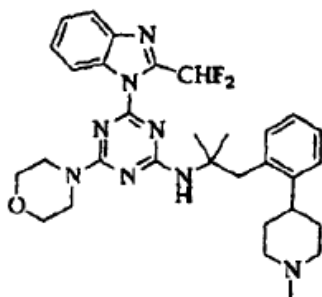
4-(2-(2-((4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para A33, sustituyendo pinacol éster del ácido N-Boc-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-borónico en lugar de ácido piridinil-4-borónico. El producto bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar 4-(2-(2-((4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (270 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: MS m/z: 586,2 (M+1).

Una mezcla de la dihidropiridina protegida con Boc (215 mg, 0,325 mmol) y 10% paladio/carbón (22 mg) en metanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado posteriormente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar 70 mg (33% de rendimiento) de 4-(2-(2-((4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropil)fenil)piperidin-1- carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco. MS m/z: 663 (M+1).

Una mezcla del intermediario Boc-piperidina (65 mg, 0,098 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se alcalinizó a 0 °C con hidróxido de sodio 1 M a pH ~ 8 y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A68 (12 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 563,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,00-3,70 (m, 8H), 3,37 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,52 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 51

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A35



A35

5

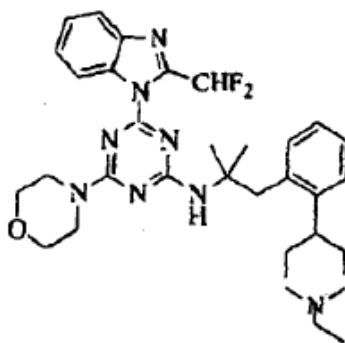
Una mezcla de compuesto A68 (80 mg, 0,14 mmol), formaldehído acuoso (37%, 23 mg), y cianoborohidruro de sodio (11 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A35 (11 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 577,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,00-3,70 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,89-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 6H) ppm.

10

Ejemplo 52

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(1-etilpiperidin-4-il)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A70

15



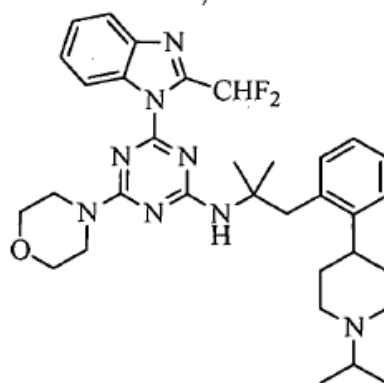
A70

Una mezcla de compuesto A68 (0,14 g, 0,25 mmol), cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,30 mmol), acetaldehído acuoso 40% (2 ml), y diisopropiletilamina (0,16 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A70 (35 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 591,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,00-3,71 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,11 (t, 3H) ppm. Ejemplo 53

20

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A71

25

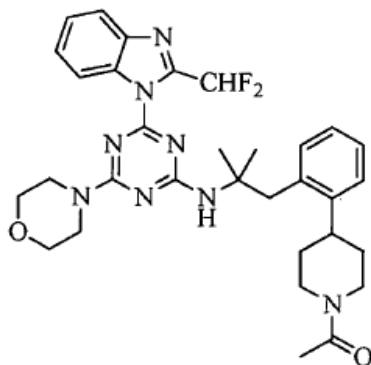


A71

Una mezcla de compuesto A68 (70 mg, 0,12 mmol), acetona (2 ml), isopropanol (2 ml), y ácido acético glacial (38 mg, 0,62 mmol) en un vial sellado se agitó a 120 °C durante 2 hrs. Después de la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0,62 mmol) y el vial sellado se agitó a 80 °C durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH 8. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A70 (40 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco: 97% de pureza (HPLC); MS m/z: 605,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,01-3,73 (m, 8H), 3,28 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 54

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A72

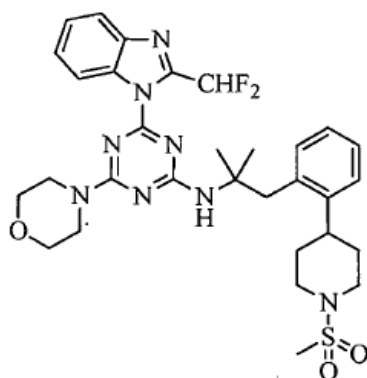


A72

Una mezcla de compuesto A68 (50 mg, 0,089 mmol), bromuro de acetilo (22 mg, 0,18 mmol), y trietilamina (27 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A72 (26 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 605,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,00-3,74 (m, 9H), 3,42 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 55

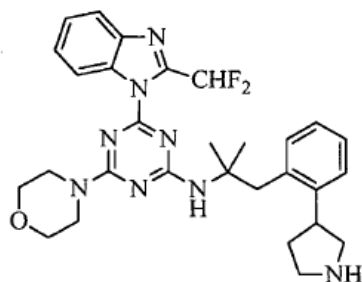
Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A73

**A73**

Una mezcla de compuesto A68 (50 mg, 0,089 mmol), cloruro de metansulfonilo (51 mg, 0,44 mmol), y trietilamina (90 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los productos volátiles se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A73 (22 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco: 99% de pureza (HPLC); MS m/z: 641,3 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37, (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,97-3,71 (m, 10H), 3,29 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 4H), 1,52 (s, 6H) ppm.

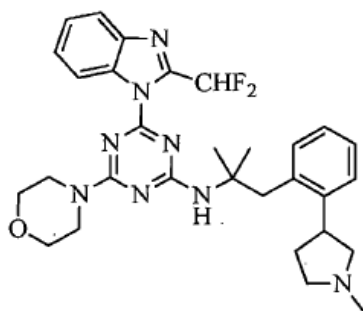
Ejemplo 56

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(pirrolidin-3-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A74

**A74**

El Compuesto A74 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A68, sustituyendo pinacol éster del ácido N-Boc-2,5-dihidropirrol-4-borónico en lugar de pinacol éster del ácido N-Boc-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-borónico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A74 (13 mg) como un sólido blanco: 92% de pureza (HPLC); MS m/z: 549 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,39 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,97-3,74 (m, 8H), 3,68 (m, 1H), 3,47-3,25 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,51 (s, 6H) ppm. Ejemplo 57

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metil-1-(2-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil)propan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A75

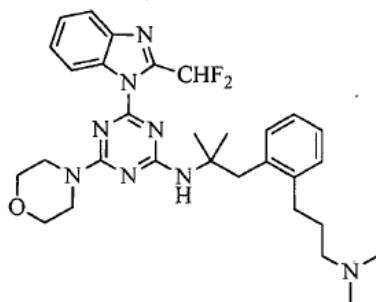


A75

El Compuesto A75 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto A69, sustituyendo A74 en lugar de compuesto A68. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A75 (21 mg) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 563,4 (M+1); 1RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, JHF = 53,5 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,26 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,97-3,70 (m, 9H), 3,32 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 58

Síntesis de 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina A76



A76

Una solución del compuesto A17 (0,30 g, 0,54 mmol), 1-dimetilamino-2-propino (0,13 g, 1,6 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (76 mg, 0,11 mmol), y yoduro cuproso (21 mg, 0,11 mmol) en N,N'-dicrolohexilmetilamina (12 ml) se agitó a 150 °C durante 24 hrs. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-il-1-il)fenil)-2-metilpropan-2-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina bruta (200 mg) como aceite amarillo, que se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional: MS m/z: 561 (M+1).

Una mezcla del alquino bruto (120 mg, 0,21 mmol) y Pd/C 10% (40 mg) en metanol (30 ml) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto A76 (20 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco: 98% de pureza (HPLC); MS m/z: 565,3 (M+1); 1H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,26 (s, 2H), 2,80-2,24 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 1,51 (s, 6H) ppm.

Ejemplo I

Un ensayo de luminiscencia basado en luciferasa

PI3K cataliza la conversión de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) y ATP a fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3) y ADP. En todos los ensayos, el tampón de reacción estaba compuesto de HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, EGTA 1 mM, NaCl 100 mM, CHAPS 0,03% y DTT 2 mM. Los compuestos para ensayo se disolvieron y se diluyeron en serie en DMSO 100% (total de 10 concentraciones), después se diluyeron 1:25 en tampón de reacción.

Se determinó la actividad enzimática de PI3K alfa y PI3K delta mediante la medición de la cantidad de ATP consumida después de la reacción de quinasa usando un ensayo de luminiscencia basado en luciferasa (Kinase Glo®, Promega Corp., Madison, WI, USA). Se prepararon soluciones de enzima PI3K diluyendo PI3K alfa (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EE. UU.) O PI3K delta (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.) en tampón de reacción, a 4 x la concentración final del ensayo (las concentraciones finales de las enzimas fueron 1,65 nM Y 6,86 nM para PI3K alfa y PI3K delta, respectivamente). Se preparó una solución de sustrato mediante la mezcla de PIP2 y ATP en tampón de reacción a 2x la concentración de ensayo final (las concentraciones finales fueron 50 mM y 25 mM para PIP2 y ATP, respectivamente). Se añadieron 2,5 ml de cada una de las mezclas de compuesto y quinasa a pocillos individuales de placas de ensayo blancas de 384 pocillos de bajo volumen y se mezclaron mediante agitación. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 5 ml de mezcla de sustrato por pocillo y agitando. Las placas de ensayo se cubrieron y las reacciones se dejaron proceder durante 1 hora (PI3K alfa) o 2 horas (PI3K delta), después de lo cual se añadieron 10 ml de reactivo Kinase Glo®. Las placas se centrifugaron brevemente y se incubaron durante 10 minutos, después de lo cual se midió la luminiscencia usando un lector de placas FlexStation (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.). Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software, La Jolla, CA, EE.UU.).

La actividad enzimática de PI3K beta y gamma se determinó midiendo la cantidad de ADP producido después de la reacción de quinasa usando un ensayo de luminiscencia basado en luciferasa (ADP Glo®, Promega Corp., Madison, WI, USA). Se prepararon soluciones de enzima PI3K mediante la dilución de PI3K beta (Millipore, Billerica, MA, EE. UU.) O PI3K gamma (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EE.UU.) en tampón de reacción hasta 4 x la concentración final de ensayo (las concentraciones finales de enzimas fueron 4,8 nM y 7,6 nM para PI3K beta y PI3K gamma respectivamente). Se preparó una solución de sustrato mediante la mezcla de PIP2 y ATP en tampón de reacción a 2x la concentración de ensayo final (las concentraciones finales fueron 50 mM y 25 mM para PIP2 y ATP, respectivamente). Se añadieron 2,5 ml de cada una de las mezclas de compuesto y quinasa a pocillos individuales de placas de ensayo blancas de 384 pocillos de bajo volumen y se mezclaron mediante agitación. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 5 ml de mezcla de sustrato por pocillo y agitación. Las placas de ensayo se cubrieron y las reacciones se dejaron proceder durante 1 hora. A continuación, se transfirieron 5 ml de la mezcla de reacción a otra placa blanca de 384 pocillos de bajo volumen y se añadieron 5 ml de reactivo ADP-Glo™. Las placas se centrifugaron brevemente y se incubaron durante 40 minutos, después de lo cual se añadieron 10 ml de tampón de detección de quinasa. Posteriormente, las placas se centrifugaron brevemente, se agitaron lentamente y se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se midió la luminiscencia usando un lector de placas FlexStation (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.). Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software, La Jolla, CA, EE.UU.).

Los resultados biológicos de inhibición de actividad enzimática de las PI3K se resumen en la Tabla 1, en el que A representa un valor no mayor de 100 nM, B representa un valor mayor de 100 nM pero menor de 200 nM, C representa un valor no menos de 200 nM pero no mayor de 500 nM, y D representa un valor mayor de 500 nM; y en el que A' representa una relación mayor de 20, B' representa una relación no mayor de 20 pero no menor de 10, C' representa una relación no mayor de 10 pero no menor de 5, y D' representa una relación no mayor de 5.

TABLA 1. Actividad biológica

Compuesto	IC ₅₀					Relación α /δ	Relación β/δ	Relación γ/δ	Relación α /β
	p110α	p110β	p110γ	p110δ	mTOR				
Ref. 1	B			B		D'			
A1	D			A	A C'	C'			
A2	D	D	D	C	D	D'	A'	D'	D'
A3	D			D		D'			
A5	D	D	B	C	D	C'	C'	D'	D'
A6	D			D		B'			
A7	D	D	C	B	D	C'	A'	D'	D'
A8	D			D		C'			
A9	D			D		D'			
A11	C			A		D'			
A12	D			C		D'			
A13	D			D		A'			

Compuesto	IC ₅₀					Relación α/δ	Relación β/δ	Relación γ/δ	Relación α/β
	p110 α	p110 β	p110 γ	p110 δ	mTOR				
A14	D	A	C	A	D	A'	D'	A'	A'
A15	D	B	D	A	D	A'	C'	A'	D'
A16	D	A	C	A	D	A'	D'	C'	A'
A17	D	A'	C	A	D	A'	D'	B'	A'
A18	D	A	C	A	D	A'	D'	B'	A'
A19	D	C	C	A	D	B'	B'	B'	D'
A20	D	B	D	B	D	A'	D'	C'	A'
A21	D	B	D	A	D	A'	B'	A'	C'
A22	D	B	C	A	D	A'	C'	A'	C'
A23	D	C	C	A	D	B'	D'	C'	D'
A24	D	D	C	B	D	D'	C'	D'	D'
A25	D	D	D	C	D	D'	A'	D'	D'
A26	C	A	B	B	D	D'	D'	D'	C'
A27	D	A	A	A	D	A'	D'	D'	B'
A29	D	D	D	C	D	C'	A'	D'	D'
A30	D	C	D	B	D	A'	D'	D'	B'
A33	C	A	C	A	D	A'	D'	A'	B'
A35	D	C	D	A	D	A'	A'	A'	B'
A39	D	A	C	A	D	A'	D'	B'	A'
A40	C	A	C	A	D	A'	D'	A'	B'
A41	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A43	C	A	D	A	D	A'	D'	A'	A'
A44	C	A	B	A	D	A'	D'	A'	A'
A45	B	A	C	A	D	A'	D'	A'	A'
A46	C	A	D	A	D	A'	D'	A'	A'
A47	C	B	D	A	D	A'	B'	A'	D'
A49	D	A	C	A	D	A'	D'	C'	A'
A50	D	A	D	A	D	A'	C'	A'	B'
A51	D	D	C	A	D	A'	B'	C'	D'
A52	D	D	A	A	D	C'	B'	D'	D'
A59	D	C	D	A	D	A'	A'	A'	C'
A60	D	A	D	A	D	A'	D'	A'	A'
A61	D	A	D	A	D	A'	D'	A'	A'
A62	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A63	C	A	C	A	D	A'	A'	A'	D'
A64	D	A	D	A	D	A'	D'	A'	A'
A65	D	A	B	A	D	A'	D'	D'	A'
A66	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'

Compuesto	IC ₅₀					Relación α/δ	Relación β/δ	Relación γ/δ	Relación α/β
	p110 α	p110 β	p110 γ	p110 δ	mTOR				
A67	D	C	D	A	D	A'	B'	A'	D'
A68	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A70	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	C'
A71	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A72	B	A	A	A	D	A'	D'	C'	A'
A73	C	A	B	A	D	A'	D'	B'	A'
A74	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A75	D	D	D	A	D	A'	A'	A'	D'
A76	D	C	D	A	D	A'	A'	A'	C'

En la Tabla 1, la relación α/δ es la relación del valor IC₅₀ de un compuesto contra PK3K α respecto del valor IC₅₀ del mismo compuesto contra PK3K δ ; y Ref. 1 es N-bencil-4-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-amina.

5 Ejemplo II

Ensayo ELISA para PI3K β

La actividad celular PI3K β se determinó midiendo la fosforilación de AKT (SeR⁴⁷³) usando un ensayo ELISA en célula. Las células PC-3 (carcinoma de próstata) se obtuvieron de ATCC (ATCC n° CRL-1435). El medio de crecimiento fue DMEM (CellGro # CV-10-013-CV) suplementado con suero bovino fetal 10%, penicilina 100 UI/ml, estreptomina 100 mg/ml y aminoácidos no esenciales 1x MEM. La solución salina tamponada con fosfato (PBS) contenía NaCl 2,7 M, KCl 54 mM, Na₃PO₄ 86 mM (dibásico, anhidro), K₃PO₄ 28 mM (monobásico, anhidro), pH 7,2. El recipiente de la mezcla de estimulación 10x contenía LPA 50 mM (Cayman # 62215) diluido en medio DMEM libre de suero (CellGro # CV-10-013-CV). Los compuestos para ensayos se disolvieron y se diluyeron en serie en DMSO al 100% (total de 10 concentraciones), luego se diluyeron en DMEM libre de suero a 2x concentración de ensayo final. La solución fijadora 2x contenía formaldehído 8% (Amresco # M 134) diluido en PBS. La solución de permeabilización contenía PBS suplementado con Triton X-100 0,1%. Se obtuvo tampón de bloqueo a partir de LiCor (LiCor # 927-40000). El tampón de lavado contenía PBS suplementado con Tween-20 0,1%. La solución de anticuerpo primario fue anticuerpo monoclonal anti-pAKTS473 de conejo (Cell Signaling # 4060) y anti-S6 total de ratón (Santa Cruz # 74459) diluido 1: 500 y 1: 2000, respectivamente, en tampón de bloqueo. La solución de anticuerpo secundaria fue IgG anti-conejo de cabra conjugado con IRDye 800CW (LiCor # 926-32211) e IgG anti-ratón de cabra conjugado con IRDye 680LT (LiCor # 926-68020) diluido 1: 2000 y 1: 1000, respectivamente, en buffer de bloqueo.

Las células PC-3 se subcultivaron en medio de crecimiento y se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano y transparente (Corning # 3904) a razón de 16000 células/pocillo, y luego se incubaron durante la noche en una incubadora a 37°C con CO₂ 5%. El medio de crecimiento en placas se reemplazó con 100 mL/pocillo de DMEM sin suero y se incubó durante la noche en una incubadora a 37°C, CO₂ 5%. Se añadieron 50 ml/pocillo de DMEM libre de suero fresco a las placas. El tratamiento del compuesto se realizó mediante la adición de 50 ml/pocillo de mezcla de compuesto 2x a las placas e incubación durante 2 horas a 37°C, CO₂ 5%, después de lo cual se añadieron 11 ml/pocillo de la mezcla de estimulación 10x y las placas se incubaron durante 10 min a 37°C, CO₂ 5%. La fijación se realizó mediante la adición de 110 ml/pocillo de solución fijadora 2x a las placas e incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La permeabilización se realizó mediante el reemplazo de la solución de fijación con una solución de permeabilización de 150 ml/pocillo e incubación durante 10 min a temperatura ambiente. Se repitió la permeabilización (para un total de 2 veces). La solución de permeabilización se reemplazó con tampón de bloqueo de 100 ml/pocillo y las placas se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo primario y las placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron con tampón de lavado, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo secundario a las placas y se incubaron en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con tampón de lavado, seguido de un lavado con PBS. Después de eliminar completamente el PBS, las placas fueron escaneadas en el Licor Odyssey Imager. Las imágenes se cuantificaron utilizando el software de licor Odyssey. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando una base de datos Collaborative Drug Discovery database (www.collaboratedrug.com).

Ejemplo III

Ensayo ELISA para PI3K δ

La actividad de PI3K δ celular se determinó midiendo la fosforilación de AKT (ThR³08) usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima sándwich (ELISA). Las células Raji (Linfoma de Burkitt) se obtuvieron de ATCC (ATCC # CCL -86). La solución salina tamponada con fosfato (PBS) contenía NaCl 2,7 M, KCl 54 mM, Na₃PO₄ 86 mM (dibásico, anhidro), y K₃PO₄ 28 mM (monobásico, anhidro) a pH 7,2. El tampón de lavado contenía PBS suplementado con Tween-20 0,05%. El tampón de bloqueo contenía tampón de lavado suplementado con BSA 1%. Una mezcla de estimulación 10x contenía 5 mg/ml de anticuerpo anti-IgM humano (Sigma # I2386) diluido en medio RPMI libre de suero (CellGro # CV-10-040-CV) Los compuestos para ensayo se disolvieron y se diluyeron en forma seriada en DMSO 100% (total de 10 concentraciones), y después se diluyó en RPMI libre de suero a 5 x concentración de ensayo final.

Las células Raji se subcultivaron en medio RPMI suplementado con suero fetal bovino 10%, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml y aminoácidos no esenciales MEM 1x. Se prepararon placas ELISA de sándwich mediante el recubrimiento de las placas de ensayo de 96 pocillos (Pierce # 15042) con anticuerpo de captura de 100 ml/pocillo (Cell Signalling Technology # 7142 ó 7144) diluido en PBS. Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C, después se lavaron con tampón de lavado, después de lo cual se añadieron 200 ml/pocillo de tampón de bloqueo a las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 horas. Las células Raji se resuspendieron en medio RPMI libre de suero y se sembraron en bloques de 96 pocillos de 2 ml de fondo de V (Coming # 3961) a 10⁶ células/pocillo, y luego se incubaron durante 2 horas en una incubadora a 37°C con CO₂ 5% . El tratamiento del compuesto se realizó mediante la adición de la mezcla de compuesto 5 x a las células e incubación durante 2 horas a 37 °C, CO₂ 5%, después de lo cual la mezcla de estimulación 10x se añadió a las placas y se incubó durante 30 min a 37°C, CO₂ 5%. Las células se sedimentaron mediante centrifugación de las placas a 1500 RPM durante 5 min a temperatura ambiente. Los medios se retiraron cuidadosamente y las células se lisaron mediante la adición de 100 ml/pocillo de tampón de lisis celular (Cell Signalling Technology # 9803) suplementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Thermo Fisher # 78443). Las placas se incubaron sobre hielo durante 30 min, luego los lisados (80 ml para pAKTT308, 10 ml para AKT total) se transfirieron a placas de ensayo preparadas y se incubaron a 4 °C durante una noche. Después de lavar las placas con tampón de lavado, se añadió a las placas un anticuerpo de detección de 100 ml/pocillo (Cell Signaling Technology # 7142 ó 7144) diluido en tampón de bloqueo y se incubó durante 1 hora a 37°C. Las placas se lavaron y se añadieron 100 ml/pocillo de anticuerpo secundario conjugado con HRP (Cell Signalling Technology # 7142 o 7144) diluido en tampón de bloqueo a las placas y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con tampón de lavado y se añadieron 100 ml/pocillo de sustrato luminiscente a las placas. Después de 1 minuto en un agitador de placas a velocidad media, la luminiscencia se leyó en un lector de placas Wallac Victor². Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando una base de datos de Collaborative Drug Discovery (www.collaborativedrug.com).

Ejemplo IV

Ensayo ELISA para PI3K α

Se determinó la actividad de PI3K alfa (PI3K α) mediante la medición de la fosforilación de AKT (ThR³08) usando un ensayo ELISA en células. Las células MDA - MB - 453 (carcinoma de mama) se obtuvieron de ATCC (ATCC # HTB - 131). El medio de cultivo fue DMEM (CellGro # CV-10-013-CV) suplementado con suero bovino fetal 10%, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml y aminoácidos no esenciales 1x MEM. La solución salina tamponada con fosfato (PBS) contenía NaCl 2,7 M, KCl 54 mM, Na₃PO₄ 86 mM (dibásico, anhidro) y K₃PO₄ 28 mM (monobásico, anhidro) a pH 7,2. La mezcla de estimulación (10 x) fue 1000 ng/ml de IGF-1 humana R³ LONG @ (Sigma # I1271) diluida en medio DMEM libre de suero (CellGro # CV-10-013-CV). Los compuestos de ensayo se disolvieron y se diluyeron en forma seriada en DMSO 100% (total de 10 concentraciones), luego se diluyeron en DMEM libre de suero a 2 x concentración de ensayo final. La solución fijadora (2 x) fue formaldehído 8% (Amresco # M134) diluido en PBS. La solución de permeabilización fue PBS suplementado con Triton X-100 0,1%. Se obtuvo tampón de bloqueo a partir de LiCor (LiCor # 927-40000). El tampón de lavado contenía PBS suplementado con Tween-20 0,1%. La solución de anticuerpo primario fue anticuerpo monoclonal anti-pAKTT308 de conejo (Cell Signalling # 2965) y anti-S6 total de ratón (Santa Cruz # 74459) diluido 1: 500 y 1: 2000, respectivamente, en el tampón de bloqueo. La solución de anticuerpo secundario fue IgG anti-conejo de cabra conjugado con IRDye 800CW (LiCor # 926-32211) e IgG anti-ratón de cabra conjugado con IRDye 680LT (LiCor # 926-68020) diluida 1: 1000 y 1: 2000, respectivamente, en el tampón de bloqueo.

Las células MDA-MB-453 se subcultivaron en medio de crecimiento y se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano y transparente (Coming # 3904) a 40000 células/pocillo, y luego se incubaron durante la noche en una incubadora de CO₂ 5% a 37 °C. El medio de crecimiento en placas se reemplazó con 100 ml/pocillo de DMEM libre de suero y se incubó durante la noche a 37°C en una incubadora de CO₂ 5%. Se añadió DMEM sin suero fresco (50 ml/pocillo) a las placas. El tratamiento del compuesto se realizó mediante la adición de 50 ml/pocillo de mezcla de compuesto 2 x a placas e incubación durante 1 h a 37 °C y CO₂ 5%., después de lo cual se añadieron 11 ml/pocillo de una mezcla de estimulación 10 x y las placas se incubaron durante 10 min a 37 ° C y CO₂ 5%.. La fijación se realizó mediante la adición de 110 ml/pocillo de solución fijadora 2 x a las placas e incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La permeabilización se realizó mediante el reemplazo de la solución de fijación con una solución de permeabilización de 150 ml/pocillo e incubación durante 10 min a temperatura ambiente. Se repitió la

permeabilización (para un total de 2 veces). La solución de permeabilización se reemplazó con tampón de bloqueo de 100 ml/pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo primario y las placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron con tampón de lavado, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo secundario a las placas y se incubaron en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con tampón de lavado, seguido de un lavado con PBS. Después de eliminar completamente el PBS, las placas se escanearon en Licor Odyssey Imager. Las imágenes se cuantificaron utilizando el software de licor Odyssey. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando una base de datos de Collaborative Drug Discovery (www.collaborativedrug.com).

10 Ejemplo V

Ensayo ELISA para PI3Ky

Se determinó la actividad de PI3K gamma (PI3Ky) mediante la medición de la fosforilación de AKT (SeR⁴⁷³) usando un ensayo ELISA en células. Las células RAW 264.7 (macrófago de ratón) se obtuvieron de ATCC (ATCC # HTB - 131). El medio de cultivo fue DMEM (CellGro # CV-10-013-CV) suplementado con suero bovino fetal 10%, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml y aminoácidos no esenciales 1x MEM. La solución salina tamponada con fosfato (PBS) contenía NaCl 2,7 M, KCl 54 mM, Na₃PO₄ 86 mM (dibásico, anhidro) y K₃PO₄ 28 mM (monobásico, anhidro) a pH 7,2. La mezcla de estimulación (10 x) fue 500 ng/ml de C5a componente del complemento humano recombinante (R&D systems # 2037-C5-025) diluida en medio DMEM libre de suero (CellGro # CV-10-013-CV). Los compuestos de ensayo se disolvieron y se diluyeron en forma seriada en DMSO 100% (total de 10 concentraciones), luego se diluyeron en DMEM libre de suero a concentración de ensayo final 2 x. La solución fijadora (2 x) fue formaldehído 8% (Amresco # M134) diluido en PBS. La solución de permeabilización fue PBS suplementado con Triton X-100 0,1%. Se obtuvo tampón de bloqueo de LiCor (LiCor # 927-40000). El tampón de lavado fue PBS suplementado con Tween-20 0,1%. La solución de anticuerpo primario fue anticuerpo monoclonal anti-pAKT308 de conejo (Cell Signalling # 2965) y anti-S6 total de ratón (Santa Cruz # 74459) diluido 1: 500 y 1: 2000, respectivamente, en el tampón de bloqueo. La solución de anticuerpo secundario fue IgG anti-conejo de cabra conjugado con IRDye 800CW (LiCor # 926-32211) e IgG anti-ratón de cabra conjugado con IRDye 680LT (LiCor # 926-68020) diluida 1: 1000 y 1: 2000, respectivamente, en el tampón de bloqueo.

Las células RAW 264.7 se subcultivaron en medio de crecimiento y se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano y transparente (Coming # 3904) a 70000 células/pocillo, y luego se incubaron durante la noche en una incubadora de CO₂ 5% a 37 °C. El medio de crecimiento en placas se reemplazó con 100 ml/pocillo de DMEM libre de suero y se incubó durante la noche a 37°C en una incubadora de CO₂ 5%. Se añadió DMEM sin suero fresco (50 ml/pocillo) a las placas. El tratamiento del compuesto se realizó mediante la adición de 50 ml/pocillo de mezcla de compuesto 2 x a placas e incubación durante 2 horas a 37 °C y CO₂ 5%, después de lo cual se añadieron 11 ml/pocillo de una mezcla de estimulación 10 x y las placas se incubaron durante 3 min a 37 ° y CO₂ 5%. La fijación se realizó mediante la adición de 110 ml/pocillo de solución fijadora 2 x a las placas e incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La permeabilización se realizó mediante el reemplazo de la solución de fijación con una solución de permeabilización de 150 ml/pocillo e incubación durante 10 min a temperatura ambiente. Se repitió la permeabilización (durante un total de 2 veces). La solución de permeabilización se reemplazó con tampón de bloqueo de 100 ml/pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo primario y las placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron con tampón de lavado, después de lo cual se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo secundario a las placas y se incubaron en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con tampón de lavado, seguido de un lavado con PBS. Después de eliminar completamente el PBS, las placas se escanearon en Licor Odyssey Imager. Las imágenes se cuantificaron usando el software de licor Odyssey. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante ajuste de curvas usando una base de datos de Collaborative Drug Discovery database (www.collaborativedrug.com).

Los resultados biológicos de la inhibición de la actividad enzimática celular de las PI3K se resumen en la Tabla 2, en la que A, B, C, D, A', B', C', y D' son como se define en la Tabla 1.

TABLA 2

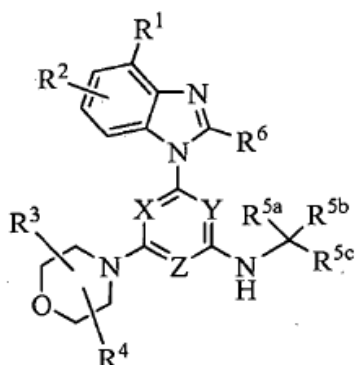
Compuesto	IC ₅₀				Relación α /δ	Relación β/δ	Relación γ/δ	Relación α /β
	p110α	p110β	p110γ	p110δ				
A14	D	A	C	A	A'	A'	A'	B'
A15	D	A	C	A	A'	C'	A'	C'
A16	D	A	D	A	A'	A'	A'	B'

50

Compuesto	IC50				Relación α/δ	Relación β/δ	Relación γ/δ	Relación α/β
	p110 α	p110 β	p110 γ	p110 δ				
A17	C			A	A'			
A18	D	A	C	A	A'	A'	A'	C'
A19		A		A		D'		
A21	D	B	C	A	A'	A'	A'	A'
A22	D	A	C	A	A'	A'	A'	C'
A23				A				
A24				A				
A25				A				
A27		A		A		C'		
A33		A		A		A'	A'	
A35	D	A	C	A	A'	A'	A'	A'
A39	D	A	B	A	A'		A'	A'
A40	D	A	C	A	A'	A'	A'	A'
A41	D	B	D	A	A'	A'	A'	B'
A43	D	A	C	A	A'	A'	A'	C'
A44	D	A	A	A	A'	A'	A'	A'
A45	C	A	A	A	A'	B'	A'	A'
A46	D	A	C	A	A'	B'	A'	A'
A49	D	A	C	A	A'	B'	A'	B'
A50	D	A	C	A	A'	A'	A'	B'
A51	D	B	B	A	A'	D'	A'	C'
A52	D	A	B	A	A'	D'	A'	C'
A59	D	B	D	A	A'	A'	A'	A'
A60	D	C	D	A	A'	A'	A'	A'
A61	D	B	D	A	A'	A'	A'	A'
A62	D	A	C	A	A'	A'	A'	A'
A63	D	A	D	A	A'	A'	A'	A'
A64	D	A	D	A	A'	A'	A'	A'
A65	D	A	C	A	A'	B'	A'	A'
A66	D	B	D	A	A'	A'	A'	A'
A67	D	C	D	A	A'	A'	A'	A'
A68	D	A	C	A	A'	A'	A'	A'
A70	D	A	D	A	A'	A'	A'	A'
A71	D	A	D	A	A'	A'	A'	A'
A72	C	A	A	A	A'	A'	A'	A'
A73	C	A	A	A	A'	C'	A'	A'
A74	D	A	C	A	A'	C'	A'	A'
A75	D	A	B	A	A'	B'	A'	A'
A76	D	A	D	A	A'	A'	A'	A'

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



(II)

5 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo;

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

X, Y, y Z son cada uno de modo independiente N o CR^x, con la condición de que al menos dos de X, Y, y Z son átomos de nitrógeno; donde R^x es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R¹ y R² son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en el que cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^{1b} y R^{1c} juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo;

15 R³ y R⁴ son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ se unen entre sí para formar un enlace, alquileno C₁₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, o heteroalquenileno C₂₋₆;

20 R^{5a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{5b} es alquilo C₁₋₆ o -C(O)OR^{1a};

R^{5c} es -(CR^{5f}R^{5g})_n-(arilo C₆₋₁₄) o -(CR^{5f}R^{5g})_n-heteroarilo;

25 R^{5f} y R^{5g} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno o halo; (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; o (d) cuando una ocurrencia de R^{5f} y una ocurrencia de R^{5g} se unen al mismo átomo de carbono, el R^{5f} y R^{5g} juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, o -SO₂-alquilo C₁₋₆; y n es 0, 1, 2, 3, o 4;

35 en el que cada alquilo, alqueno, heteroalqueno, alqueno, alqueno, heteroalqueno, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^x, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, y R^{5g} está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q, en el que cada sustituyente Q se selecciona de modo independiente de (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -RaS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en el

que cada R^a, R^b, R^c, y R^d, es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b, y R^c, juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo, que también está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a;

en la que cada Q^a se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo, y nitro; (b) alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en el que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es de modo independiente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g juntos con el átomo de N al que están unidos forman el heterociclilo; y en el que el compuesto no es 6-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(4-((R)-3-(metoximetil)morfolino)fenil)etil)-2-morfolinopirimidin-4-amina.

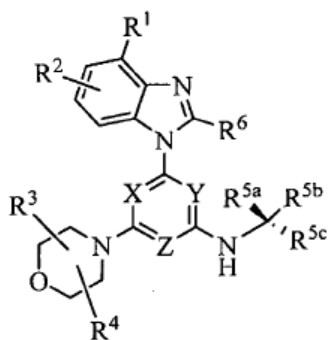
2. El compuesto de la reivindicación 1,

en el que R^{5b} es alquilo C₁₋₆ o -C(O)OR^{1a}, preferentemente en el que R^{5a} y R^{5b} son metilo, opcionalmente sustituido con uno o más halo; y/o

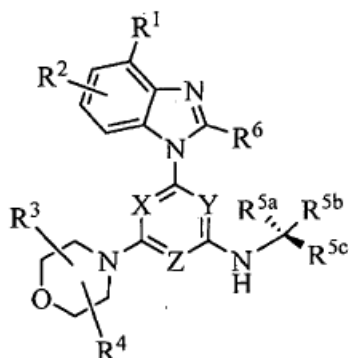
en el que n es 1; o en el que n es 0; y/o

en el que R^{5f} y R^{5g} con cada uno hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura de Fórmula IIa:



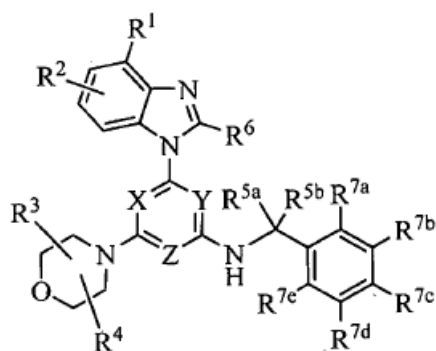
o que tiene la estructura de Fórmula IIb:



(IIb)

o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de Fórmula VII:



(VII)

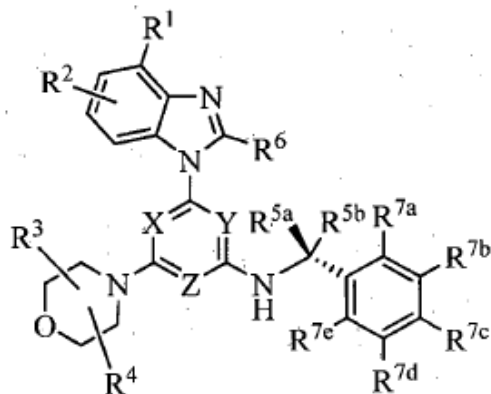
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo;

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

- 5 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, o dos de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} que están adyacentes entre sí forman cicloalqueno C_{3-10} , arilo C_{6-14} , heteroarilo,
- 10 o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

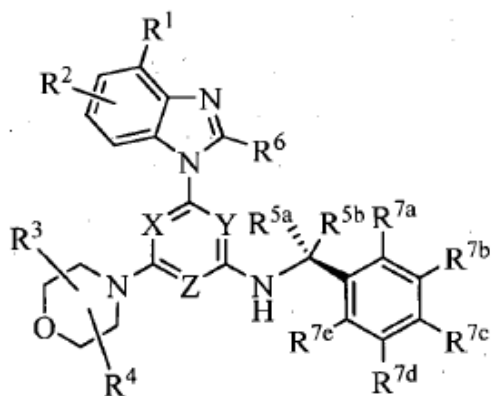
o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

en el que el compuesto preferentemente tiene la estructura de Fórmula VIIa o VIIb:



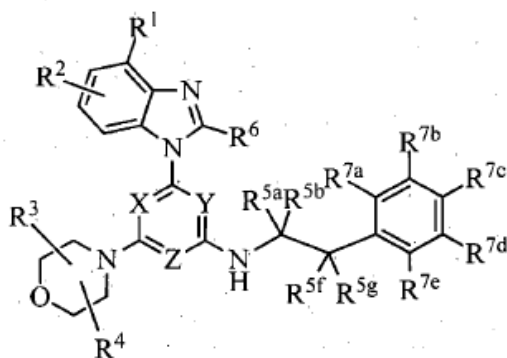
(VIIa)

15



(VIIb).

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de Fórmula XI:



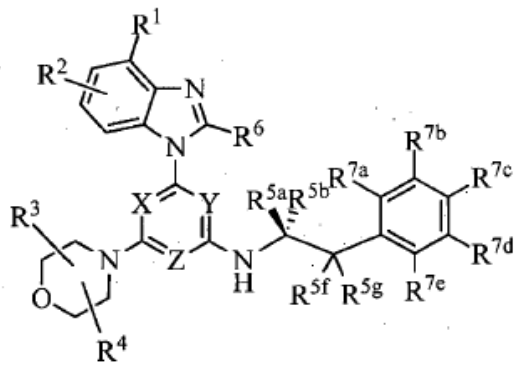
(XI)

5 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, o una variante isotópica del mismo;

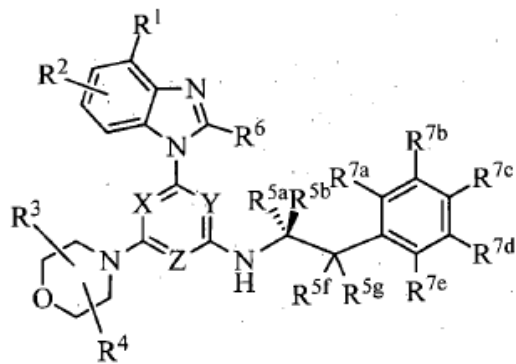
o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en el que:

10 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} son cada uno de modo independiente (a) hidrógeno, ciano, halo, o nitro; (b) alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-o-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; o dos de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , y R^{7e} que están adyacentes entre sí forman cicloalqueno C_{3-10} , arilo C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

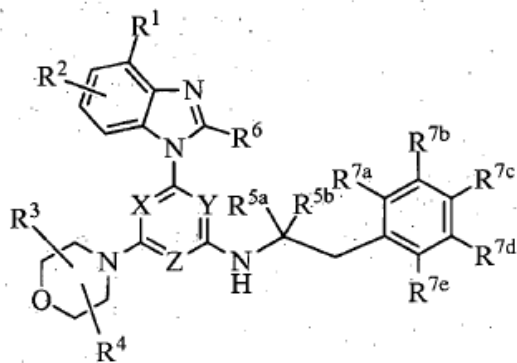
en el que el compuesto preferentemente tiene la estructura de Fórmula XIa, XIb, XV, XVa o XVb:



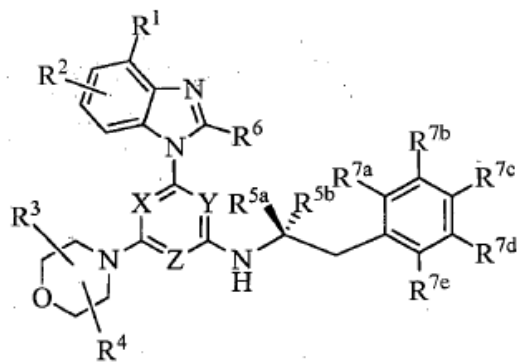
(XIa)



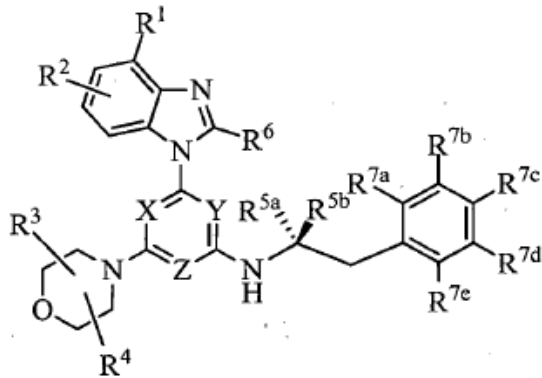
(XIb)



(XV)



(XVa)



(XVb).

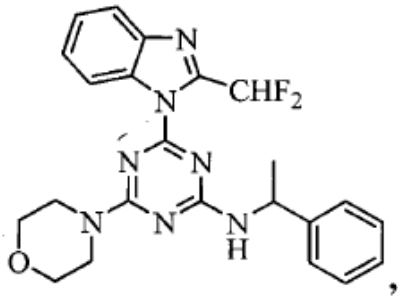
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que R¹ es hidrógeno; o en el que R¹ es -OR^{1a}, preferentemente -O-alquilo C₁₋₆, más preferentemente metoxi; y/o en el que R² es hidrógeno; o en el que R² es -NR^{1b}R^{1c}, preferentemente amino; y/o en el que R³ es hidrógeno; y/o en el que R⁴ es hidrógeno; y/o en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q, preferentemente en el que R⁶ es metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo, más preferentemente en el que R⁶ es difluorometilo.

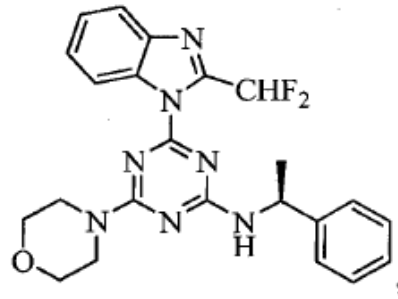
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

en el que X es N; o en el que X es CR^x, preferentemente en el que X es CH; y/o en el que Y es N; o en el que Y es CR^x, preferentemente en el que Y es CH; y/o en el que Z es N; o en el que Z es CR^x, preferentemente en el que Z es CH; o en el que X, Y, y Z son N.

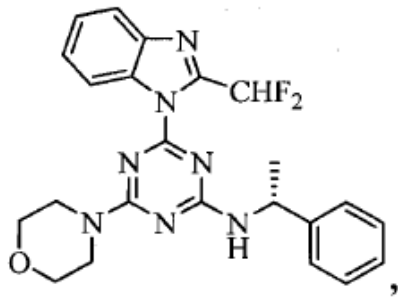
8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



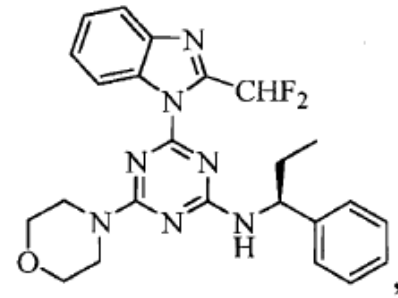
A1



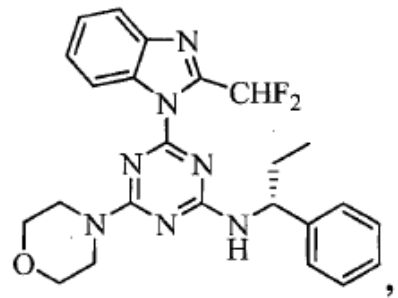
A2



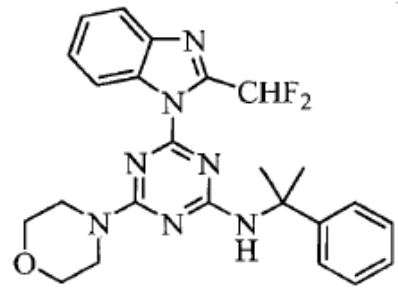
A3



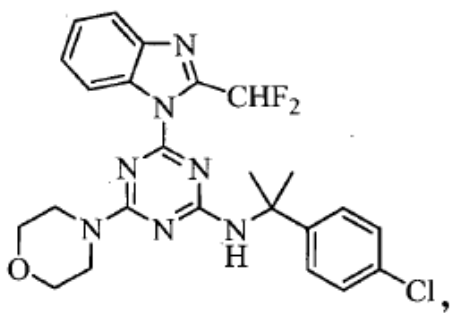
A5



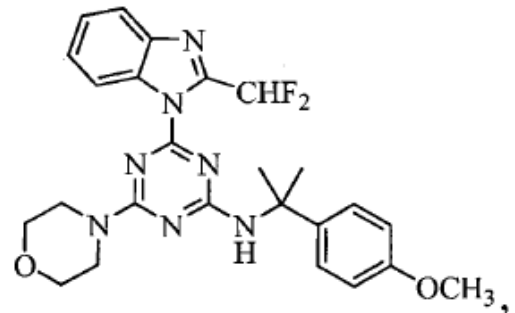
A6



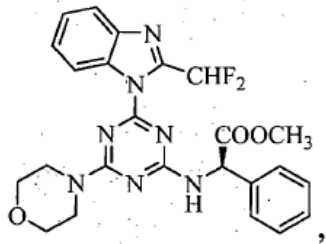
A7



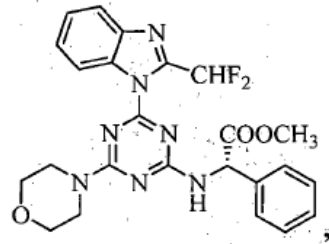
A8



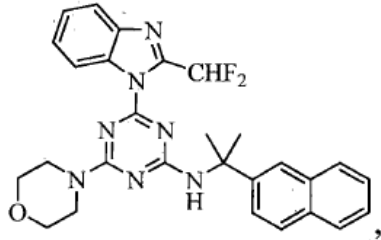
A9



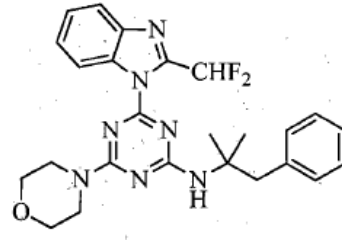
A11



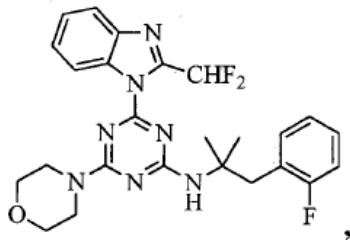
A12



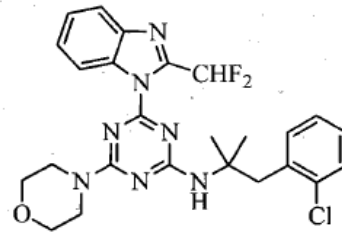
A13



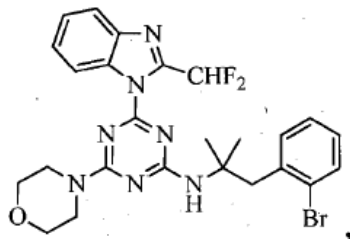
A14



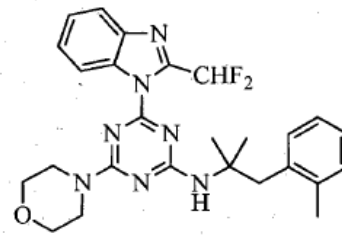
A15



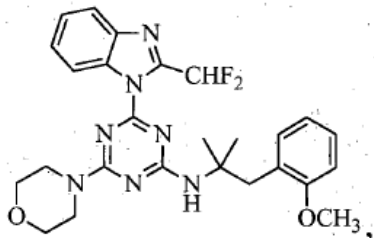
A16



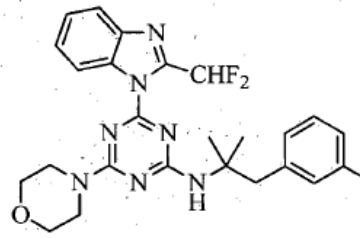
A17



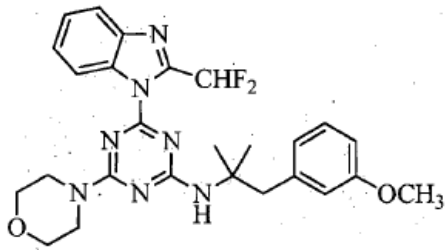
A18



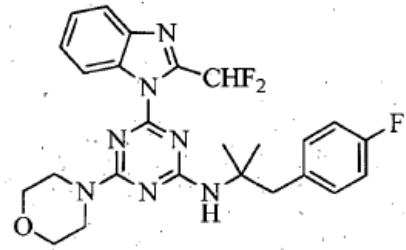
A19



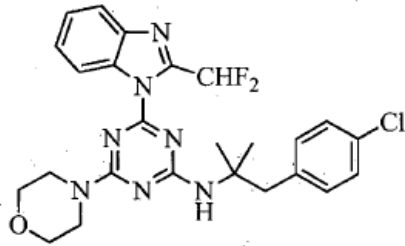
A20



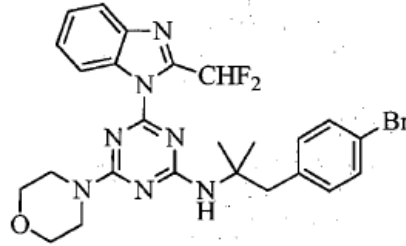
A21



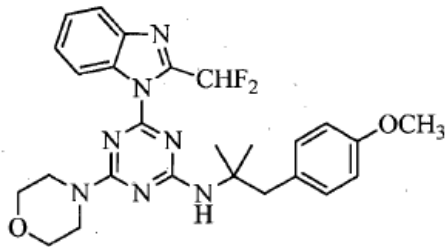
A22



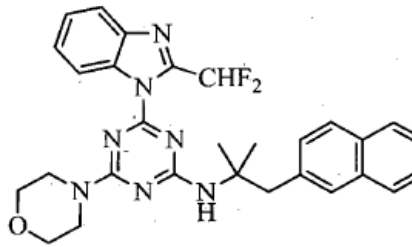
A23



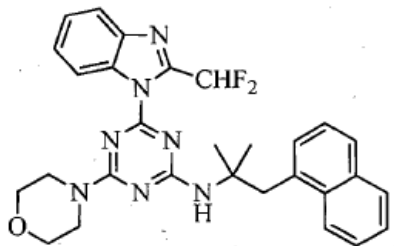
A24



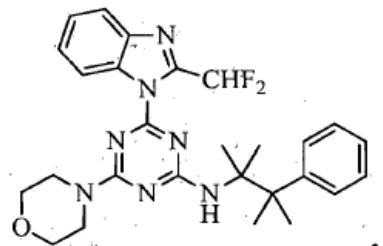
A25



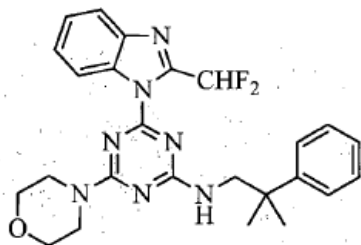
A26



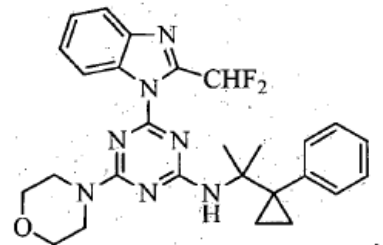
A27



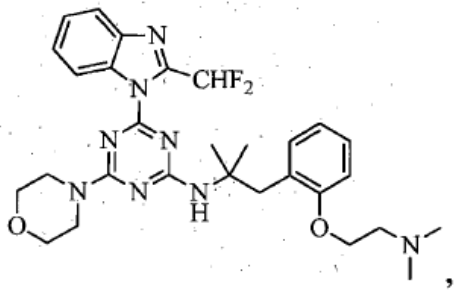
A28



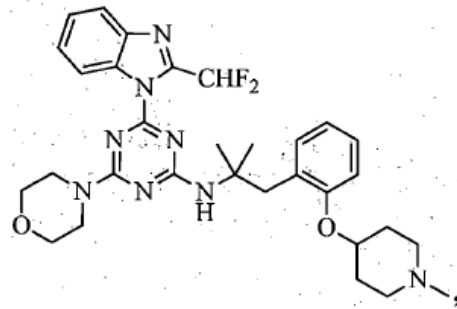
A29



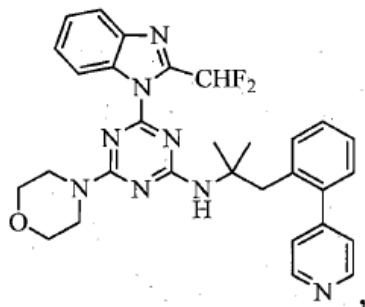
A30



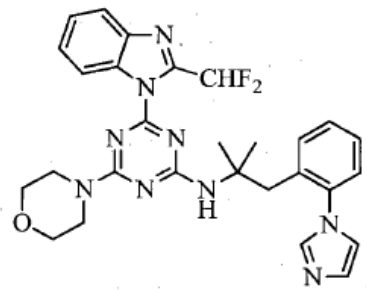
A31



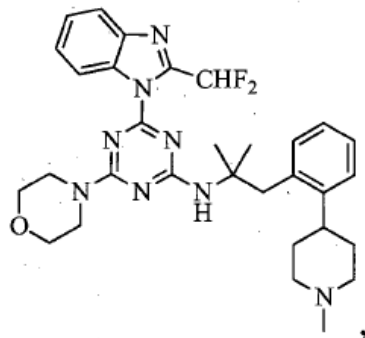
A32



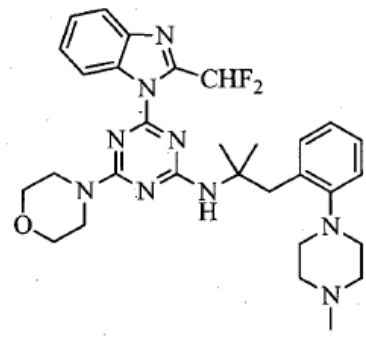
A33



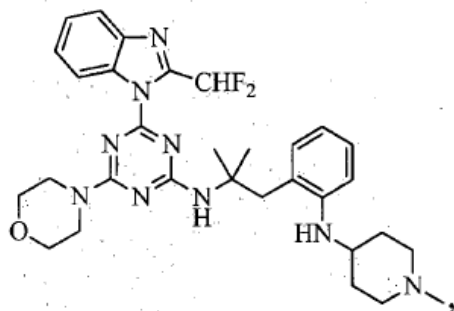
A34



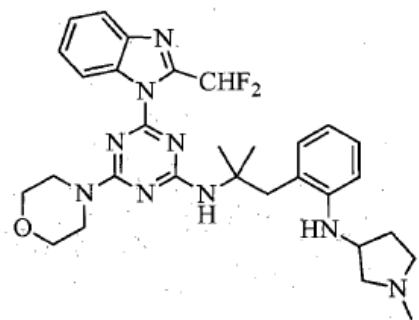
A35



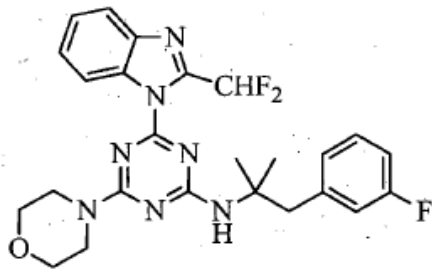
A36



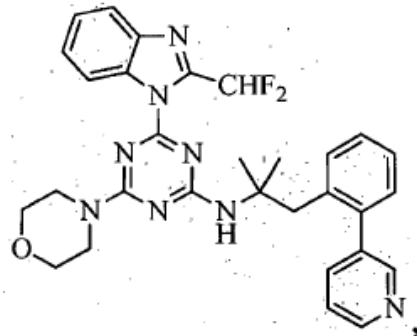
A37



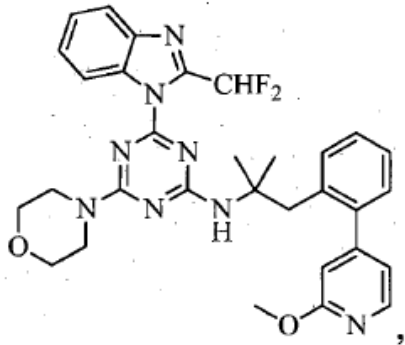
A38



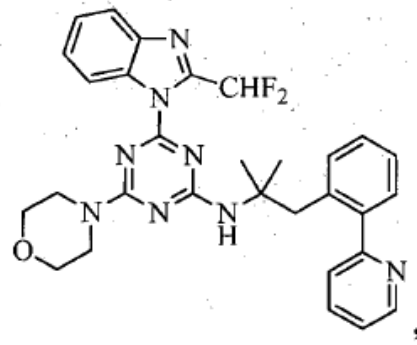
A39



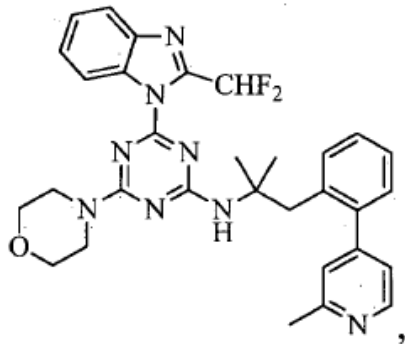
A40



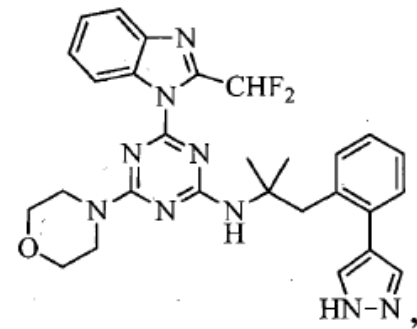
A41



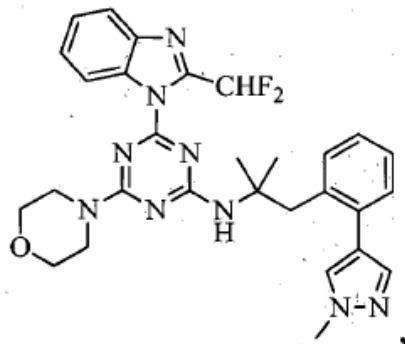
A42



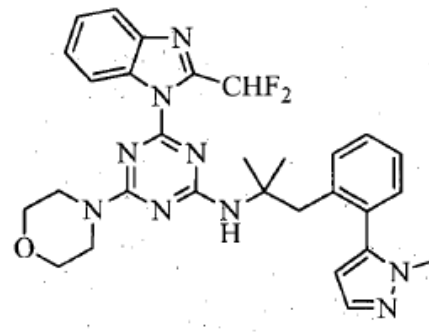
A43



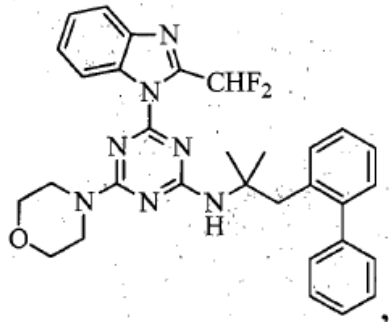
A44



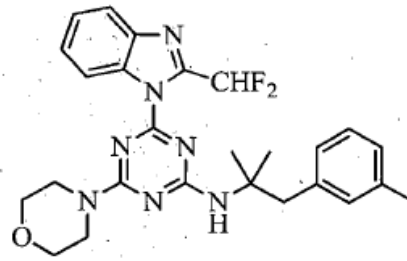
A45



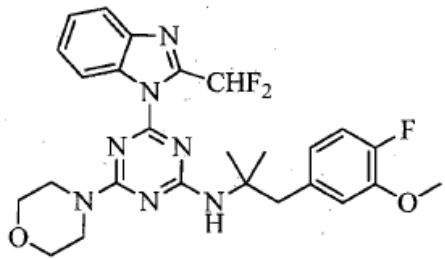
A46



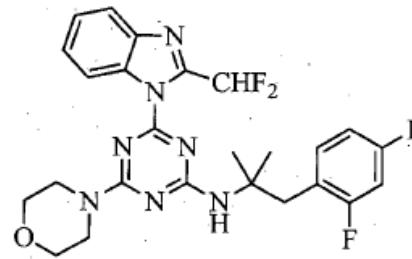
A47



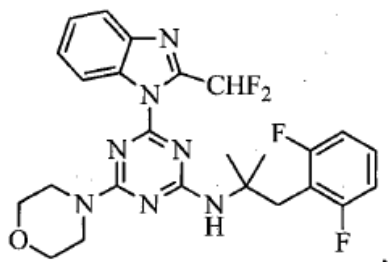
A49



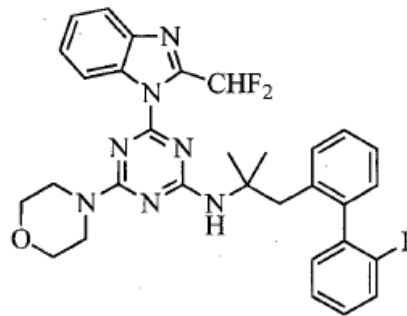
A50



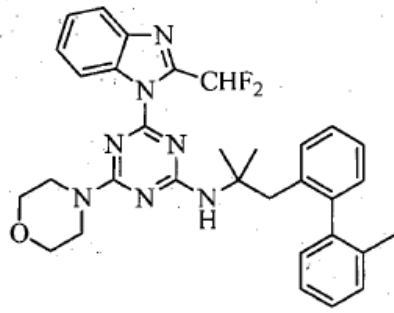
A51



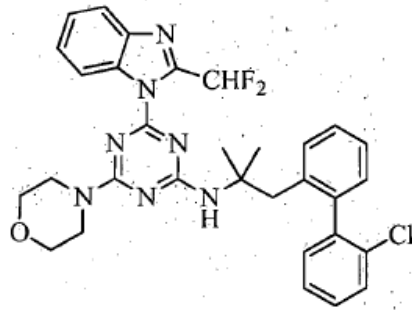
A52



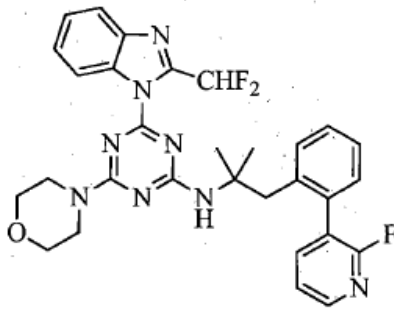
A59



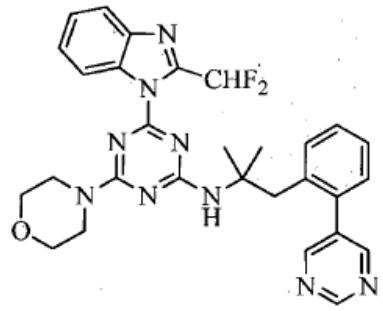
A60



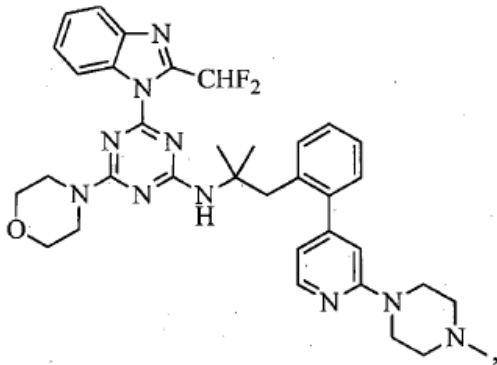
A61



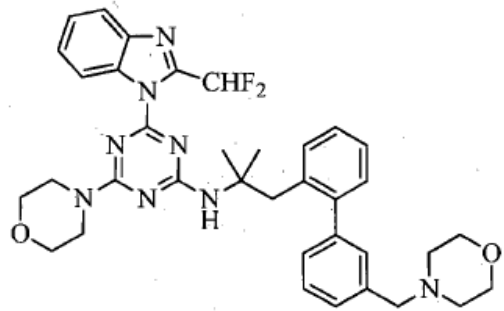
A62



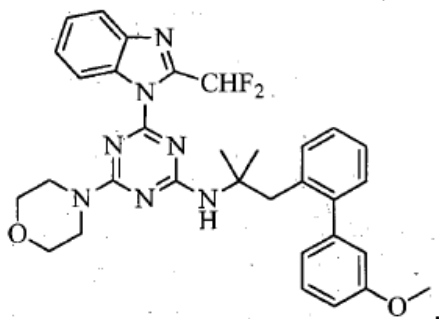
A63



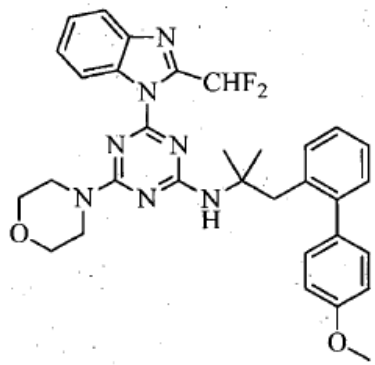
A64



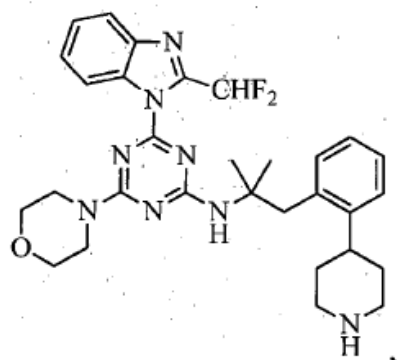
A65



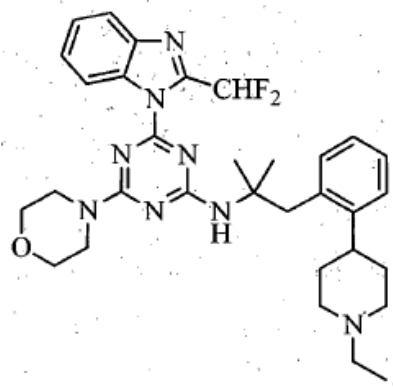
A66



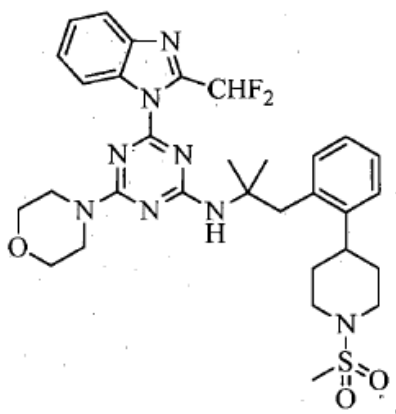
A67



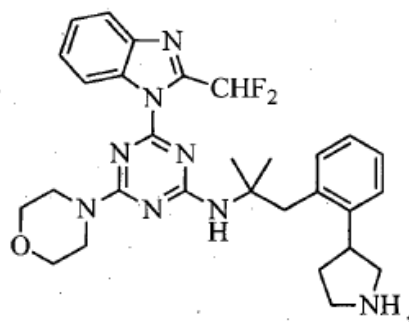
A68



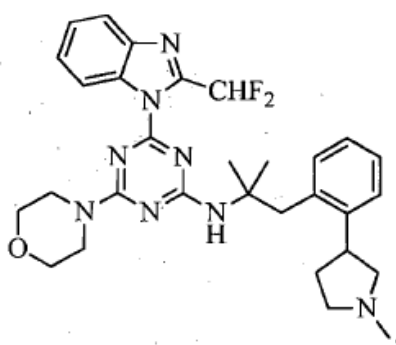
A70



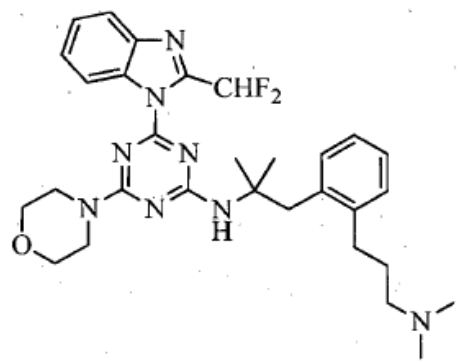
A73



A74



A75



A76

y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, y sus variantes isotópicas; y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de los mismos; o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9,

en la que la composición se formula para la administración de dosis única; y/o

en la que la composición se formula como una forma de dosis oral, parenteral, o intravenosa, preferentemente en el que la composición se forma como una forma de dosis oral, opcionalmente en la que la forma de dosis oral es un comprimido o cápsula; y/o en el que la composición además comprende un segundo agente terapéutico.

- 5 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10 para usar en un procedimiento Para el tratamiento, prevención, mejoramiento de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K ebn un sujeto, en el que el trastorno, enfermedad o afección mediado por PI3K es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa.
- 10 12. El compuesto o composición para usar de la reivindicación 11, en el que la PI3K es tipo salvaje o en el que la PI3K es una variante de PI3K y/o en el que la PI3K es una PI3K Clase I, tal como p110γ.