OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-081841- -00000-0000
Fecha: 2007-08-10 16:17:34 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Cla: 078 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 388

PETITORIO - FORMULAR
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000140**

SOLICITUD DE: 16 sep 2007

1. [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2. SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION y PHARMACOPEIA, INC.
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530, y 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, NJ 08512 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Kenilworth y Cranbury E.U.A.
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5. **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/005123 Fecha Febrero 14, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/088837 Fecha Agosto 24, 2006

6. **Título (54)** PIPERAZINAS SUSTITUIDAS CON HETEROCICLOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE CXCR3.

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 413/14, C07D 417/14, A61K 31/445, A61K 31/495

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 16, 2005	60/653.309

9. **Comprobante de pago No.** 07-63.787 **Fecha** 8 de Agosto de 2007

22

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No 07-059.189 Sustitución.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. (Modificaciones Realizadas bajo el Art. 34, Solicitamos al Despacho tener en cuenta versión modificada para su estudio)
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2006/005123

KIM, Seong, Heon
170 E. Mcclellan Avenue,
Livingston, New Jersey 07039
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Koreana

ANILKUMAR, Gopinadhan, N.
560 Darwin Boulevard,
Edison, New Jersey 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

WONG, Michael, K. C.
999 Hidden Lake Drive,
Apt. 3d, North Brunswick,
New Jersey 08902
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

ZENG, Qingbei
509 Cinder Road, Edison,
New Jersey 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

ROSENBLUM, Stuart, B.
16 Steven Terrace, West Orange,
New Jersey 07052
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

KOZLOWSKI, Joseph, A.
1066 Stuart Road, Princeton,
New Jersey 08540
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SHAO, Yuefei
38 York Drive, Princeton,
New Jersey 08540
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

MC GUINNESS, Brian, F.
16 Adams Court, Plainsboro,
New Jersey 08536
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

HOBBS, Douglas, W.
1330 University Drive,
Yardley, PA 19067
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

54

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: Nueva Solicitud de Patente de invención titulada: PIPERAZINAS SUSTITUIDAS CON HETEROCICLOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE CXCR3.
Solicitantes: Schering Corporation y Pharmacopeia, Inc.

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

NOTARIA EL ARCHIVO ESCRITO DIRIGIDO A:

27 FUE PRESENTADO PERSONALMENTE

ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE

DE SANTAFE DE BOGOTA

Con C.C.

Y ADEMAS DECLARO QUE EL CONTENIDO DE ANTERIOR

DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE AL

AUTORIZA FUE PUESTA POR EL

EL DECLARANTE

HOY: 28 JUN. 2007

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA VEINTISIETE

REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA

Notaria 27 Bogotá D.C.

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

65

PODER DE REPRESENTACIÓN DE PHARMACOPEIA, INC.

PHARMACOPEIA, INC, una compañía con oficinas principales en el número 300 Eastpark Boulevard, por el presente otorga a Carlos R. Olarte y a Ana María Frieri, poder relacionado con patentes, modelos de utilidad y diseños industriales.

Firmado /cargo: Michael G. Lenahan, Vicepresidente Ejecutivo y Asesor General el 17 de septiembre de 2003.

Ciudad, país: Cranbury, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

CERTIFICACION NOTARIAL

El 17 de septiembre de 2003 la suscrita notaria Salma Cuadrado certifica que:

1. Michael G. Lenahan, de Pharmacopeia, Inc. mayor y domiciliada en el Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos, firmó el documento anterior

2 en su caracter de Vicepresidente Ejecutivo/Asesor General de Pharmacopeia, Inc.

3- Pharmacopeia, Inc. tiene sede principal en el no. 3000 Eastpark Boulevard Cranburry, Nueva Jersey, 08512, Estados Unidos.

4. El otorgante y tiene la capacidad legal para firmar el instrumento.

5. El otorgante firmó el instrumento anterior basado en los siguientes documentos: Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

Firma de la Notaria Salma Cuadrado-

Sello en alto relieve y otro azul de Salma Cuadrado - notario público de Nueva Jersey. Sus funciones vencen el junio __- 200_- ilegible. Sello en alto relieve

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogotá, octubre 28- 2003

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

10 NOV 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ONCE (11)

OC01380K

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned, Michael G. Lenahan of PHARMACOPEIA, INC.

domiciled in 3000 Eastpark Boulevard Cranbury, New Jersey, 08512 U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

X Signature/Title: Michael G. Lenahan, Executive Vice President and General Counsel
X Date/Fecha: September 17, 2003

X City,Country/Ciudad,País: Cranbury, New Jersey, USA

THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS"

...CIADO NOTARIAL ... CERTIFICADO HACE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
14 NOV 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
... BARRIO DE BAUTISTA
... ONCE (11)

8 X

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, September 17, 2003,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Michael G. Lenahan of PHARMACOPEIA, INC.

of legal age and domiciled in the state of New Jersey, U.S.A., signed the foregoing document.

X 2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive VP and Gen. Counsel of Pharmacopeia, Inc.

3. That PHARMACOPEIA, INC. having its principal place of business located in 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey, 08512, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS"

X NOTARY PUBLIC (Signature): Salma Cuadrado

X SEAL (optional)

SALMA CUADRADO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 18, 2006

EXAMINO NOTARIAL DE BOGOTA
SE HIZO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 NOV 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
EDUARDO RAMIRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

9.8

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey 8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

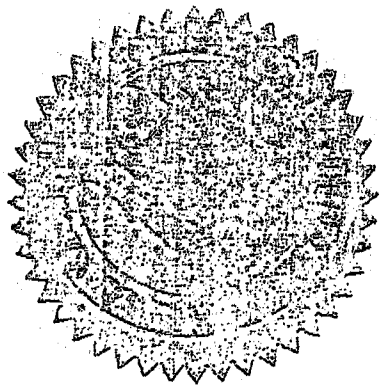
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A180345

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

11

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION
domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____
Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha: August 7, 2003

City,Country/Ciudad,País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in 119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A. signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION having its principal place of business located in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Marguerite LaCorte

Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
24 August 2006 (24.08.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/088837 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/005123

(22) International Filing Date:
14 February 2006 (14.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/653,309 16 February 2005 (16.02.2005) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC.** [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KIM, Seong, Heon** [KR/US]; 170 E. Mcclellan Avenue, Livingston, New Jersey 07039 (US). **ANILKUMAR, Gopinadhan, N.** [IN/US]; 560 Darwin Boulevard, Edison, New Jersey 08820 (US). **WONG, Michael, K. C.** [CA/US]; 999 Hidden Lake Drive, Apt. 3d, North Brunswick, New Jersey 08902 (US). **ZENG, Qingbei** [CN/US]; 509 Cinder Road, Edison, New Jersey 08820 (US). **ROSENBLUM, Stuart, B.** [US/US]; 16 Steven Terrace, West Orange, New Jersey 07052 (US). **KOZLOWSKI, Joseph, A.** [US/US]; 1066 Stuart Road, Princeton, New Jersey 08540 (US). **SHAO, Yuefei** [CN/US]; 38 York Drive, Princeton, New Jersey 08540 (US). **MC GUINNESS, Brian, F.** [US/US]; 16 Adams Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **HOBBS, Douglas, W.** [US/US]; 1330 University Drive, Yardley, PA 19067 (US).

(74) Agent: **BANERJEE, Krishna, G.**; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department K-6-1 1990 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

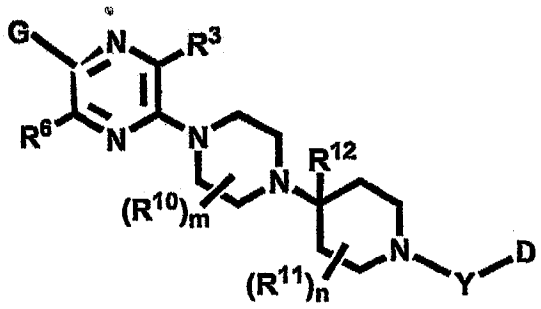
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PIPERAZINES WITH CXCR3 ANTAGONIST ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: The present application discloses a compound, or enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrug of said compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or esters of said compound, or of said prodrug, said compound having the general structure shown in Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein the various moieties are defined herein. Also disclosed is a method of treating chemokine mediated diseases, such as, palliative therapy, curative therapy, prophylactic therapy of certain diseases and conditions such as inflammatory diseases (non limiting example(s) include, psoriasis), autoimmune diseases (non limiting example(s) include, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis), graft rejection (non limiting example(s) include, allograft rejection, xenograft rejection), infectious diseases (e.g , tuberculoid leprosy), fixed drug eruptions, cutaneous delayed type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation, type I diabetes, viral meningitis and tumors using a compound of Formula 1.

WO 2006/088837 A2

HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PIPERAZINES WITH CXCR3 ANTAGONIST ACTIVITY

Field of the Invention

The present invention relates to novel heterocyclic substituted piperazines with CXCR3 antagonist activity, pharmaceutical compositions containing one or more such antagonists, one or more such antagonists in combination with other compounds with chemokine activity, one or more such antagonists in combination with known immunosuppressive agents, non-limiting example(s) include Methotrexate, interferon, cyclosporin, FK-506 and FTY720, methods of preparing such antagonists and methods of using such antagonists to modulate CXCR3 activity. This invention also discloses methods of using such CXCR3 antagonists for the treatment (non-limiting examples include palliative, curative and prophylactic therapies) of diseases and conditions where CXCR3 has been implicated. Diseases and conditions where CXCR3 has been implicated include but are not limited to inflammatory conditions (psoriasis and inflammatory bowel disease), autoimmune disease (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis), fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, type I diabetes, viral meningitis and tuberculoid leprosy. CXCR3 antagonist activity has also been indicated as a therapy for tumor growth suppression as well as graft rejection (allograft and zenograft rejections for example).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chemokines constitute a family of cytokines that are produced in inflammation and regulate leukocyte recruitment (Baggiolini, M. *et al., Adv. Immunol.*, 55: 97-179 (1994); Springer, T. A., *Annual Rev. Physio.*, 57: 827-872 (1995); and Schall, T. J. and K. B. Bacon, *Curr. Opin. Immunol*, 6: 865-873 (1994)). Chemokines are capable of selectively inducing chemotaxis of the formed elements of the blood (other than red blood cells), including leukocytes such as neutrophils, monocytes, macrophages, eosinophils, basophils, mast cells, and lymphocytes, such as T cells and B cells. In addition to stimulating chemotaxis, other changes can be selectively induced by chemokines in responsive cells, including changes in cell shape, transient

rises in the concentration of intracellular free calcium ions ($[Ca^{2+}]_i$), granule exocytosis, integrin upregulation, formation of bioactive lipids (e. g., leukotrienes) and respiratory burst, associated with leukocyte activation. Thus, the chemokines are early triggers of the inflammatory response, causing inflammatory mediator release, chemotaxis and extravasation to sites of infection or inflammation.

Chemokines are related in primary structure and share four conserved cysteines, which form disulfide bonds. Based upon this conserved cysteine motif, the family can be divided into distinct branches, including the C-X-C chemokines (α-chemokines) in which the first two conserved cysteines are separated by an intervening residue (e. g., IL-8, IP-10, Mig, I-TAC, PF4, ENA-78, GCP-2, GROα, GROß, GROδ, NAP-2, NAP-4), and the C-C chemokines (β-chemokines), in which the first two conserved cysteines are adjacent residues (e. g., MIP-1α, MIP-1ß, RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, I-309) (Baggiolini, M. and Dahinden, C. A., *Immunology Today*, 15 : 127-133 (1994)). Most CXC-chemokines attract neutrophil leukocytes. For example, the CXC-chemokines interleukin-8 (IL-8), GRO alpha (GROα), and neutrophil-activating peptide 2 (NAP-2) are potent chemoattractants and activators of neutrophils. The CXC-chemokines designated Mig (monokine induced by gamma interferon) and IP-10 (interferon-gamma inducible 10 kDa protein) are particularly active in inducing chemotaxis of activated peripheral blood lymphocytes.

CC-chemokines are generally less selective and can attract a variety of leukocyte cell types, including monocytes, eosinophils, basophils, T lymphocytes and natural killer cells. CC-chemokines such as human monocyte chemotactic proteins 1-3 (MCP-1, MCP-2 and MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), and the macrophage inflammatory proteins 1α and 1β (MIP-1α and MIP-1β) have been characterized as chemoattractants and activators of monocytes or lymphocytes, but do not appear to be chemoattractants for neutrophils.

A chemokine receptor that binds the CXC-chemokines IP-10 and Mig has been cloned, characterized (Loetscher, M. *et al., J. Exp. Med.*, 184: 963-969 (1996)) and designated CXCR3. CXCR3 is a G-protein coupled receptor with seven transmembrane-spanning domains and has been shown

to be restrictively expressed in activated T cells, preferentially human Th1 cells. On binding of the appropriate ligand, chemokine receptors transduce an intracellular signal through the associated G-protein resulting in a rapid increase in intracellular calcium concentration.

The CXCR3 receptor mediates Ca^{2+} (calcium ion) mobilization and chemotaxis in response to IP-10 and Mig. CXCR3 expressing cells show no significant response to the CXC-chemokines IL-8, GROα, NAP-2, GCP-2 (granulocyte chemotactic protein-2), ENA78 (epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78), PF4 (platelet factor 4), or the CC-chemokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-Iα, MIP-1ß, RANTES, I309, eotaxin or lymphotactin. Moreover, a third ligand for CXCR3, I-TAC (Interferon-inducible T cell Alpha Chemoattractant), has also been found to bind to the receptor with high affinity and mediate functional responses (Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.,* 187: 2009-2021 (1998)).

The restricted expression of human CXCR3 in activated T lymphocytes and the ligand selectivity of CXCR3 are noteworthy. The human receptor is highly expressed in IL-2 activated T lymphocytes, but was not detected in resting T lymphocytes, monocytes or granulocytes (Qin, S. *et al., J. Clin. Invest.*, 101: 746-754 (1998)). Additional studies of receptor distribution indicate that it is mostly $CD3^+$ cells that express CXCR3, including cells which are $CD95^+$, $CD45RO^+$, and $CD45RA^{low}$, a phenotype consistent with previous activation, although a proportion of $CD20^+$ (B) cells and $CD56^+$ (NK) cells also express this receptor. The selective expression in activated T lymphocytes is of interest, because other receptors for chemokines which have been reported to attract lymphocytes (e. g., MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES) are also expressed by granulocytes, such as neutrophils, eosinophils, and basophils, as well as monocytes. These results suggest that the CXCR3 receptor is involved in the selective recruitment of effector T cells.

CXCR3 recognizes unusual CXC-chemokines, designated IP-10, Mig and I-TAC. Although these belong to the CXC-subfamily, in contrast to IL-8 and other CXC-chemokines which are potent chemoattractants for neutrophils, the primary targets of IP-10, Mig and I-TAC are lymphocytes, particularly effector cells such as activated or stimulated T lymphocytes and

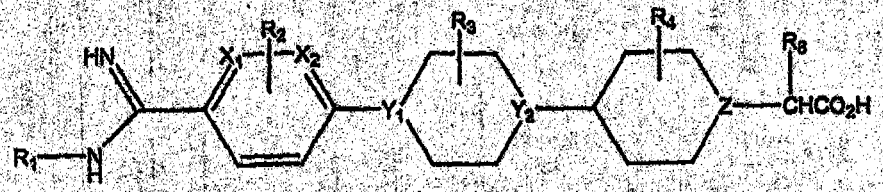
natural killer (NK) cells (Taub, D. D. *et al., J Exp. Med.*, 177: 18090-1814 (1993); Taub, D. D. *et al., J. Immunol.*, 155: 3877-3888 (1995); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187: 2009-2021 (1998)). (NK cells are large granular lymphocytes, which lack a specific T cell receptor for antigen recognition, but possess cytolytic activity against cells such as tumor cells and virally infected cells.) Consistently, IP-10, Mig and I-TAC lack the ELR motif, an essential binding epitope in those CXC-chemokines that efficiently induce neutrophil chemotaxis (Clark-Lewis, I. *et al., J. Biol. Chem.* 266: 23128-23134 (1991); Hebert, C. A. *et al., J. Biol. Chem.*, 266 : 18989-18994 (1991); and Clark-Lewis, 1. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90 : 3574-3577 (1993)). In addition, both recombinant human Mig and recombinant human IP-10 have been reported to induce calcium flux in tumor infiltrating lymphocytes (TIL) (Liao, F. *et al., J Exp. Med*, 182: 1301-1314 (1995)). While IP-10 has been reported to induce chemotaxis of monocytes *in vitro* (Taub, D. D. *et al., J. Exp. Med.*, 177: 1809-1814 (1993), the receptor responsible has not been identified), human Mig and I-TAC appear highly selective, and do not show such an effect (Liao, F. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 1301-1314 (1995); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187: 2009-2021 (1998)). IP-10 expression is induced in a variety of tissues in inflammatory conditions such as psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses and tuberculoid leprosy as well as tumors and in animal model studies, for example, experimental glomerulonephritis, and experimental allergic encephalomyelitis. IP-10 has a potent *in vivo* antitumor effect that is T cell dependent, is reported to be an inhibitor of angiogenesis *in vivo* and can induce chemotaxis and degranulation of NK cells *in vitro*, suggesting a role as a mediator of NK cell recruitment and degranulation (in tumor cell destruction, for example) (Luster, A. D. and P. Leder, *J. Exp. Med.*, 178: 1057-1065 (1993); Luster, A. D. *et al., J Exp. Med.* 182: 219-231 (1995); Angiolillo, A. L. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 155-162 (1995); Taub, D. D. *et al., J. Immunol.*, 155: 3877-3888 (1995)). The expression patterns of IP-10, Mig and I-TAC are also distinct from that of other CXC chemokines in that expression of each is induced by interferon-gamma (IFNδ), while the expression of IL-8 is down-regulated by IFNδ (Luster, A. D. *et al., Nature*, 315 : 672-676 (1985); Farber, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87 : 5238-5242 (1990); Farber, J. M., *Biochem.*

Biophys. Res. Commun., 192 (1): 223-230 (1993), Liao, F. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 1301-1314 (1995); Seitz, M. *et al., J. Clin. Invest.*, 87 : 463-469 (1991); Galy, A. H. M. and H. Spits, *J. Immunol.*, 147: 3823-3830 (1991); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187 : 2009-2021 (1998)).

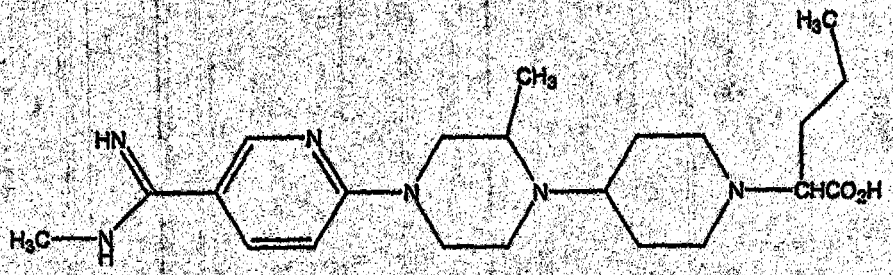
Chemokines are recognized as the long-sought mediators for the recruitment of lymphocytes. Several CC-chemokines were found to elicit lymphocyte chemotaxis (Loetscher, P. *et al., FASEB J.*, 8: 1055-1060 (1994)), however, they are also active on granulocytes and monocytes (Uguccioni, M. *et al., Eur. J. Immunol.*, 25 : 64-68 (1995); Baggiolini, M. and C. A. Dahinden, *Immunol. Today*, 15 : 127-133 (1994)). The situation is different for IP-10, Mig and I-TAC, which are selective in their action on lymphocytes, including activated T lymphocytes and NK cells, and which bind CXCR3, a receptor which does not recognize numerous other chemokines and which displays a selective pattern of expression.

In view of these observations, it is reasonable to conclude that the formation of the characteristic infiltrates in inflammatory lesions, such as, for example, delayed-type hypersensitivity lesions, sites of viral infection and certain tumors is a process mediated via CXCR3 and regulated by CXCR3 expression. Lymphocytes, particularly T lymphocytes, bearing a CXCR3 receptor as a result of activation can be recruited into inflammatory lesions, sites of infection and/or tumors by IP-10, Mig and/or I-TAC, which can be induced locally by interferon-gamma. Thus, CXCR3 plays a role in the selective recruitment of lymphocytes, particularly effector cells such as activated or stimulated T lymphocytes. Accordingly, activated and effector T cells have been implicated in a number of disease states such as graft-rejection, inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease (such as Crohn's disease and ulcerative colitis) and psoriasis. Thus, CXCR3 represents a promising target for the development of novel therapeutics.

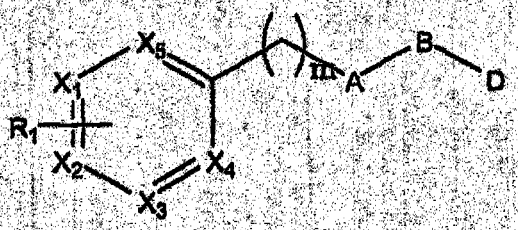
Reference is made to PCT Publication No. WO 93/10091 (Applicant: Glaxo Group Limited, Published May 27, 1993) which discloses piperidine acetic acid derivatives as inhibitors of fibrinogen-dependent blood platelet aggregation having the formula:



An illustrative compound of that series is:



Reference is also made to PCT Publication No. WO 99/20606 (Applicant: J. Uriach & CIA. S.A., Published April 29, 1999) which discloses piperazines as platelet aggregation inhibitors having the formula:

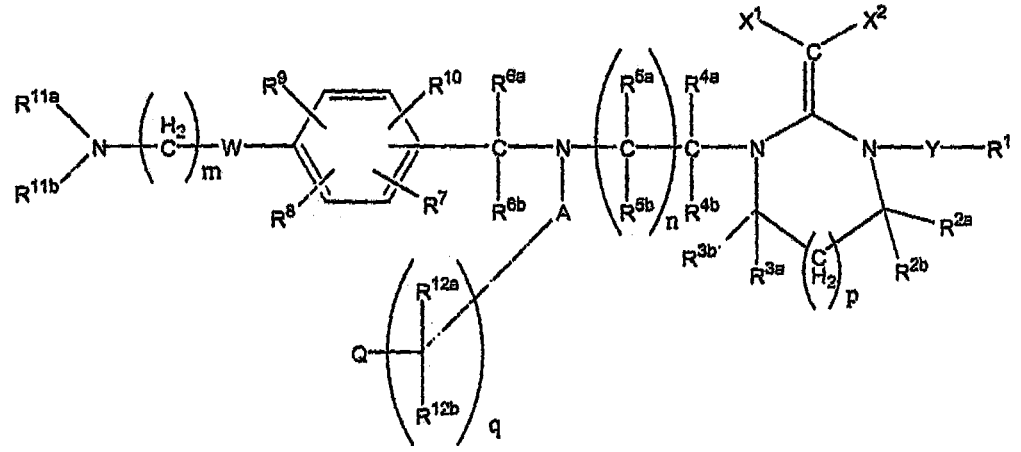


Reference is also made to US Patent Application No. US 2002/0018776 A1 (Applicant: Hancock, et al. Published February 14, 2002) which discloses methods of treating graft rejection.

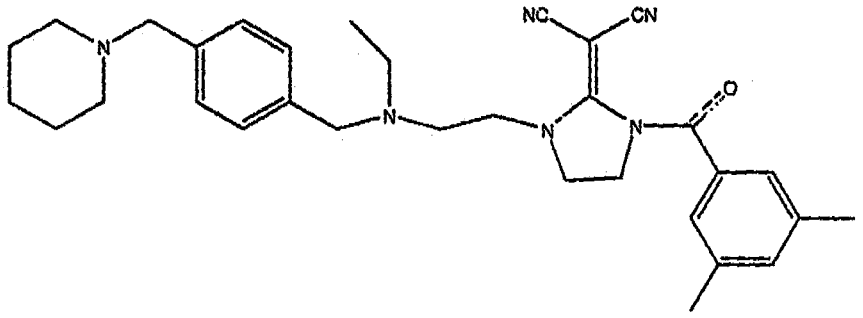
Reference is also made to PCT Publication No. WO 03/098185 A2 (Applicant: Renovar, Inc., Published November 27, 2003) which discloses methods of diagnosing and predicting organ transplant rejection by detection of chemokines, for example, CXCR3 and CCL chemokines in urine.

Reference is also made to PCT Publication No. WO 03/082335 A1 (Applicant: Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd., Published October 9, 2003) which discloses methods of screening a CXCR3 ligand and methods of diagnosing type 2 diabetes by detecting the expression dose of a CXCR3 ligand in a biological sample.

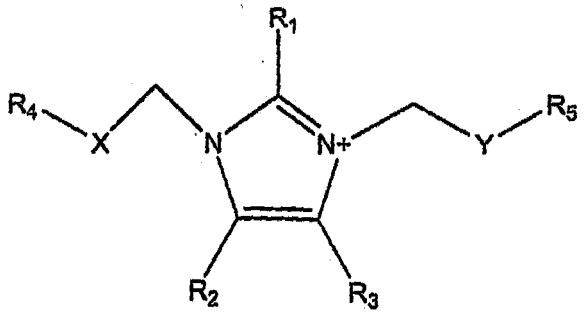
Reference is also made to PCT Publication No. WO 02/085861 (Applicant: Millennium Pharmaceuticals, Inc. Published October 31, 2002) which discloses imidazolidine compounds and their use as CXCR3 antagonists having the formula:



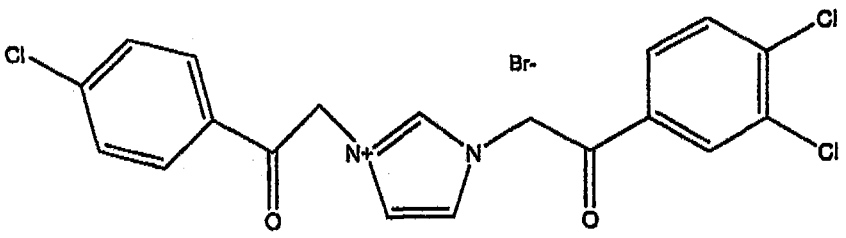
An illustrative compound of that series is:



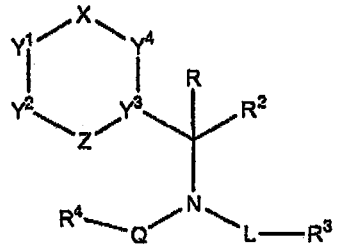
Reference is also made to PCT Publication No. WO 03/101970 (Applicant: Smithkline Beecham Corporation, Published December 11, 2003) which discloses imidazolium compounds and their use as CXCR3 antagonists having the formula:



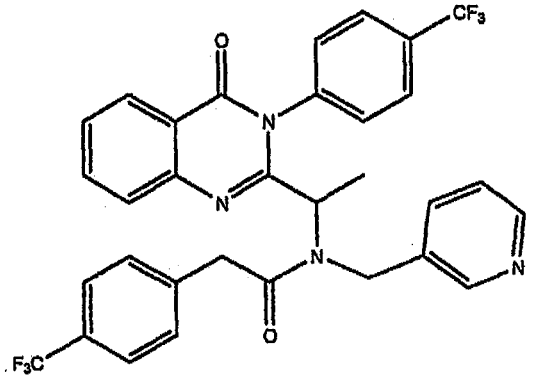
An illustrative example of that series is:



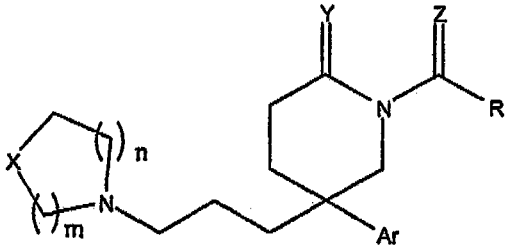
Reference is also made to US Patent Application No. US 2003/0055054 A1 (Applicant: Medina et al, Published March 20, 2003) and related patent US 6 794 379 B2 ((Applicant: Medina et al, Published September 21, 2004) which discloses compounds with CXCR3 activity having the formula:



An illustrative compound of that series is:

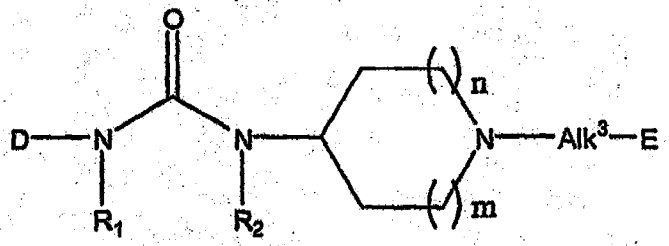


Reference is also made to US Patent No. 6,124,319 (Applicant: MacCoss *et al.*, issued September 6, 2000) which discloses compounds useful as chemokine receptor modulators having the formula:

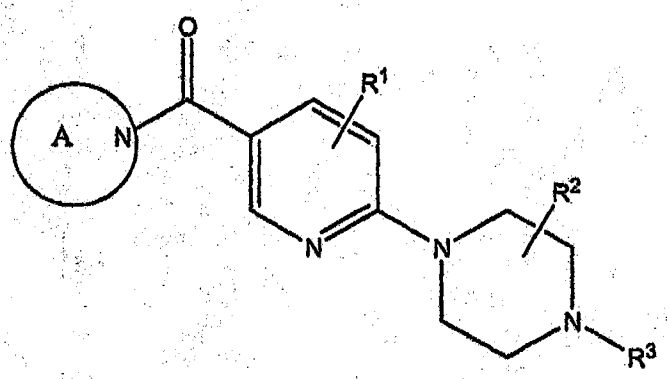


Reference is also made to PCT Publication WO 03/070242 A1 (Applicant: CELLTECH R& D limited, Published August28, 2003) which

discloses compounds useful as "chemokine receptor inhibitors for the treatment of inflammatory diseases" having the formula:



Reference is also made to PCT Publication WO 04/074287 A1, WO 04/074273 A1, WO 04/ 74278 (Applicant: AstraZeneca R & D Published February 19th 2004) which discloses pyridine derivatives, processes for their preparation and their use in the modulation of autoimmune disease having the formula:



where R^3 is phenyl, or a 5- or 6- membered aromatic ring with 1 or more nitrogen atoms.

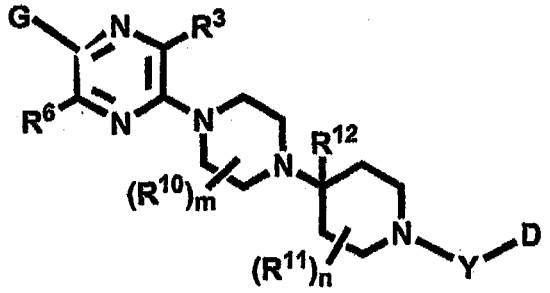
There is a need for compounds that are capable of modulating CXCR3 activity. For example, there is a need for new treatments and therapies for diseases and conditions associated with CXCR3 such as inflammatory conditions (psoriasis and inflammatory bowel disease), autoimmune disease (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis) and graft rejection (allograft and zenograft rejections for example) as well as infectious diseases, cancers and tumors, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, type I diabetes, viral meningitis and tuberculoid leprosy.

There is a need for methods of treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of diseases and conditions associated with CXCR3. There is a need for methods for modulating CXCR3 activity using the compounds provided herein.

73
62

SUMMARY OF THE INVENTION

In its many embodiments, the present invention discloses a compound having the general structure shown in Formula 1:



Formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein:

G represents a 5-membered heteroaryl or heterocyclenyl ring containing at least one -C=N- moiety as part of said heteroaryl or heterocyclenyl ring, said heteroaryl or heterocyclenyl ring optionally additionally containing one or more moieties selected from the group consisting of N, N(→ O), O, S, S(O) and $S(O_2)$ on the ring, which moieties can be the same or different, each being independently selected, further wherein said heteroaryl or heterocyclenyl ring can be either (i) unsubstituted, or (ii) optionally independently substituted on one or more ring carbon atoms with one or more R^9 substituents, or on one or more ring nitrogen atoms with one or more R^8 substituents, wherein said R^8 and R^9 substituents can be the same or different;

R^3 and R^6 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aralkyl, -CN, CF_3, haloalkyl, cycloalkyl, halogen, hydroxyalkyl, $-N=CH-(R^{31})$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$ and $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$;

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C(=O)-aryl-halogen, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $CH_2)_qC(=O)OR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, or $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl, alkoxy, amidinyl, aryl, cycloalkyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, -$C(=O)OR^{30}$, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$C(=S)N(R^{30})_2$, -C(=O)alkyl, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -$N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})S(O_2)R^{31}$, -$N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, -$OR^{30}$, -$SO_2(R^{31})$, -$SO_2N(R^{30})_2$, =O and =S;

the R^{10} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, alkylaryl, arylalkyl, -CO_2H, hydroxyalkyl, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -OR^{30}, halogen, =O, and -$C(=O)R^{31}$;

the R^{11} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, alkylaryl, arylalkyl, carboxamide, CO_2H, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -OR^{30}, halogen, = O, and -$C(=O)R^{31}$;

R^{12} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, -CN, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$ and -$S(O_2)R^{31}$;

ring D is a five to nine membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl or heterocyclyl ring having 0-4 heteroatoms independently selected from O, S or N, wherein ring D is unsubstituted or optionally substituted with 1-5 independently selected R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, -$C(=O)R^{30}$, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$C(=NR^{30})NHR^{30}$, -$C(=NOH)N(R^{30})_2$, -$C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, -$C(=O)OR^{30}$, -$N(R^{30})_2$,

25
24

$-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$; or alternatively two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0-4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, carboxamido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alkynylC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$;

Y is selected from the group consisting of a covalent bond, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_rN(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CHR^{13})-$, $-C(=O)-(CHR^{13})_r-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroaryl-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ and $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; or alternatively Y is cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl wherein the cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl is fused with ring D;

the R^{13} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, cycloalkyl, alkoxy, aryl,

heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, spiroalkyl, -CN, -CO_2H, -C(=O)OR^{31}, -C(=O)R^{30}, -C(=O)N(R^{30})$_2$, -(CHR^{30})$_q$OH, -(CHR^{30})$_q$$OR^{31}$, -($CHR^{30}$)$_q$$NH_2$, -($CHR^{30}$)$_qNHR^{31}$, -($CH_2$)$_q$C(=O)NH$R^{31}$, -($CH_2$)$_q$$SO_2R^{31}$, -($CH_2$)$_q$$NSO_2R^{31}$, -($CH_2$)$_q$$SO_2NHR^{31}$, -$NH_2$, -N($R^{30}$)$_2$, -N($R^{30}$)C(=O)N($R^{30}$)$_2$, -N($R^{30}$)$SO_2$($R^{31}$), -OH, OR^{30}, -SO_2N(R^{30})$_2$, and -SO_2(R^{31});

the R^{30} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, -cycloalkylalkyl, CN, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$Oalkyl, -(CH_2)$_q$Oalkylaryl, -(CH_2)$_q$Oaryl, -(CH_2)$_q$Oaralkyl, -(CH_2)$_q$Ocycloalkyl, -(CH_2)$_q$$NH_2$, -($CH_2$)$_q$NHalkyl, -($CH_2$)$_q$N(alkyl)$_2$, -($CH_2$)$_q$NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$NHaryl, -($CH_2$)$_q$NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$NHcycloalkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)O-alkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHalkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)N(alkyl)$_2$, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHaryl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHcycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$alkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$alkylaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$aryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$aralkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$cycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$alkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$alkylaryl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$aryl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$aralkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$cycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHcycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl;

the R^{31} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$Oalkyl, -(CH_2)$_q$Oalkylaryl, -(CH_2)$_q$Oaryl, -(CH_2)$_q$Oaralkyl, -(CH_2)$_q$Ocycloalkyl, -(CH_2)$_q$$NH_2$, -($CH_2$)$_q$NHalkyl, -($CH_2$)$_q$N(alkyl)$_2$, -($CH_2$)$_q$NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$NHaryl, -($CH_2$)$_q$NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$NHcycloalkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHalkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)N(alkyl)$_2$, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHaryl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$C(=O)NHcycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$alkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$alkylaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$aryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$aralkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$cycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$alkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$alkylaryl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$aryl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$aralkyl, -($CH_2$)$_q$$NSO_2$cycloalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHalkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHalkylaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHaryl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHaralkyl, -($CH_2$)$_q$$SO_2$NHcycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and hetroaryl;

m is 0 to 4;

n is 0 to 4;

each q can be the same or different, each being independently selected from 1 to 5; and

r is 1 to 4;

with the proviso that there are no two adjacent double bonds in any ring, and that when a nitrogen is substituted by two alkyl groups, said two alkyl groups may be optionally joined to each other to form a ring.

In another embodiment, the present invention discloses the compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein :

G represents a 5-membered heteroaryl or heterocyclenyl ring containing at least one -C=N- moiety as part of said heteroaryl or heterocyclenyl ring, said heteroaryl or heterocyclenyl ring optionally additionally containing one or more moieties selected from the group consisting of N, N(→O), O, S, S(O) and $S(O_2)$ on the ring, which moieties can be the same or different, each being independently selected, further wherein said heteroaryl or heterocyclenyl ring can be either (i) unsubstituted, or (ii) optionally independently substituted on one or more ring carbon atoms with one or more R^9 substituents, or on one or more ring nitrogen atoms with one or more R^8 substituents, wherein said R^8 and R^9 substituents can be the same or different;

R^3 and R^6 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aralkyl, -CN, CF_3, haloalkyl, cycloalkyl, halogen, hydroxyalkyl, $-N=CH-(R^{31})$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$ and $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$;

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $CH_2)_qC(=O)OR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, or $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl,

alkoxy, amidinyl, aryl, cycloalkyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=S)N(R^{30})_2$, $-C(=O)$alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})S(O_2)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-SO_2N(R^{30})_2$, =O and =S;

the R^{10} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, alkylaryl, arylalkyl, $-CO_2H$, hydroxyalkyl, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-OR^{30}$, halogen, =O, and $-C(=O)R^{31}$;

the R^{11} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, alkylaryl, arylalkyl, carboxamide, CO_2H, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-OR^{30}$, halogen, = O, and $-C(=O)R^{31}$;

R^{12} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, -CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$ and $-S(O_2)R^{31}$;

ring D is a five to nine membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl or heterocyclyl ring having 0-4 heteroatoms independently selected from O, S or N, wherein ring D is unsubstituted or optionally substituted with 1-5 independently selected R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$,

$-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$; or alternatively two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0-4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, carboxamido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alkynylC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$;

Y is selected from the group consisting of $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_rN(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroaryl-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ and $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; or alternatively Y is cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl wherein the cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl is fused with ring D;

the R^{13} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, cycloalkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, spiroalkyl, -CN, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CHR^{30})_qOH$, $-(CHR^{30})_qOR^{31}$, $-(CHR^{30})_qNH_2$, $-(CH\ R^{30})_qNHR^{31}$, -

$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-NH_2$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -OH, OR^{30}, $-SO_2N(R^{30})_2$, and $-SO_2(R^{31})$;

the R^{30} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, CN, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalkyl$, $-(CH_2)_qOalkylaryl$, $-(CH_2)_qOaryl$, $-(CH_2)_qOaralkyl$, $-(CH_2)_qOcycloalkyl$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalkyl$, $-(CH_2)_qN(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qNHalkylaryl$, $-(CH_2)_qNHaryl$, $-(CH_2)_qNHaralkyl$, $-(CH_2)_qNHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2aryl$, $-(CH_2)_qSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHcycloalkyl$, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl;

the R^{31} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalkyl$, $-(CH_2)_qOalkylaryl$, $-(CH_2)_qOaryl$, $-(CH_2)_qOaralkyl$, $-(CH_2)_qOcycloalkyl$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalkyl$, $-(CH_2)_qN(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qNHalkylaryl$, $-(CH_2)_qNHaryl$, $-(CH_2)_qNHaralkyl$, $-(CH_2)_qNHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2aryl$, $-(CH_2)_qSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHcycloalkyl$, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl;

m is 0 to 4;

n is 0 to 4;

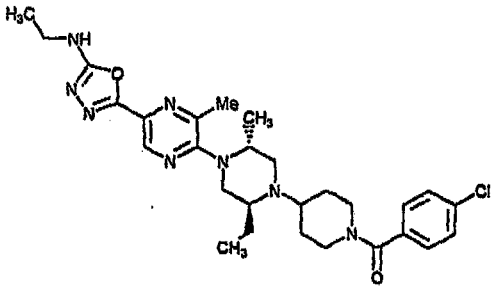
each q can be the same or different, each being independently selected from 1 to 5; and

r is 1 to 4;

with the proviso that there are no two adjacent double bonds in any ring, and that when a nitrogen is substituted by two alkyl groups, said two alkyl groups may be optionally joined to each other to form a ring.

The term "G represents a 5-membered heteroaryl or heterocyclenyl ring containing at least one -C=N- moiety" means that G represents, in a non-limiting manner, moieties such as dihydroimidazole, imidazole, dihydrooxazole, oxazole, dihydrooxadiazole, oxadiazole, dihydrothiazole, thiazole, triazole, tetrazole and the like. These moieties may be optionally substituted on the ring carbon(s) with one or more R^9 groups as stated above, or on the ring nitrogen(s) with one or more R^8 groups as stated above.

The present invention also provides a compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof. In one embodiment, the pharmaceutically acceptable salt is a mesylate salt of this compound.

A further feature of the invention is a pharmaceutical composition containing as active ingredient at least one compound of Formula 1 together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

The invention provides methods of preparing compounds of Formula 1, as well as methods for treating diseases, for example, treatment (e. g., palliative therapy, curative therapy, prophylactic therapy) of certain diseases and conditions e. g., inflammatory diseases (e. g., psoriasis, inflammatory bowel disease), autoimmune diseases (e. g., rheumatoid arthritis, multiple sclerosis), graft rejection (e. g., allograft rejection, xenograft rejection), ophthalmic inflammation or dry eye, infectious diseases and tumors. The invention provides a method of treating a CXCR3 chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

The invention provides methods of treating diseases, for example, treatment (e. g., palliative therapy, curative therapy, prophylactic therapy) of certain diseases and conditions such as inflammatory diseases (e. g., psoriasis, inflammatory bowel disease), autoimmune diseases (e. g., rheumatoid arthritis, multiple sclerosis), graft rejection (e. g., allograft rejection, xenograft rejection), infectious diseases as well as cancers and tumors, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation or dry eye, type I diabetes, viral meningitis and tuberculoid leprosy comprising administering: (a) a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group consisting of: disease modifying antirheumatic drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 selective inhibitors; COX-1 inhibitors; immunosuppressives (such as cyclosporins and methotrexate); steroids (including corticosteroids such as glucorticoids); PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, TNF-α-convertase (TACE) inhibitors, MMP inhibitors, cytokine inhibitors, glucocorticoids, other chemokine inhibitors such as CCR2 and CCR5, CB2-selective inhibitors, p38 inhibitors, biological response modifiers; anti-inflammatory agents and therapeutics.

The invention also provides a method of modulating (inhibiting or promoting) an inflammatory response in an individual in need of such therapy. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound (e. g., small organic molecule) which inhibits or promotes mammalian CXCR3 function in an individual in need thereof. Also disclosed is a method of inhibiting or blocking T-cell mediated chemotaxis in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Also disclosed is a method of treating inflammatory bowel disease (such Crohn's disease, ulcerative colitis) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

33

35

Also disclosed is a method of treating inflammatory bowel disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, sulfapyridine, anti-TNF compounds, anti-IL-12 compounds, corticosteroids, glucocorticoids, T-cell receptor directed therapies (such as anti-CD3 antibodies), immunosuppresives, methotrexate, azathioprine, and 6-mercaptopurines.

Also disclosed is a method of treating graft rejection in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Also disclosed is a method of treating graft rejection in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: cyclosporine A, FK-506, FTY720, beta-interferon, rapamycin, mycophenolate, prednisolone, azathioprine, cyclophosphamide and an antilymphocyte globulin.

Also disclosed is a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: beta-interferon, glatiramer acetate, corticosteroids, glucocorticoids, methotrexate, azothioprine, mitoxantrone, VLA-4 inhibitors, FTY720, anti-IL-12 inhibitors, and CB2-selective inhibitors.

Also disclosed is a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt,

solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: methotrexate, cyclosporin, leflunomide, sulfasalazine, corticosteroids, β-methasone, β-interferon, glatiramer acetate, prednisone, etonercept, and infliximab.

Also disclosed is a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: non-steroidal anti-inflammatory agents, COX-2 inhibitors, COX-1 inhibitors, immunosuppressives, cyclosporine, methotrexate, steroids, PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, MMP inhibitors, corticosteroids, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, caspase (ICE) inhibitors and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

Also disclosed is a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, steroids, corticosteroids, anti-TNF-α compounds, anti-IL compounds, anti-IL-23 compounds, vitamin A and D compounds and fumarates.

Also disclosed is a method of treating ophthalmic inflammation (including, for e.g., uveitis, posterior segment intraocular inflammation, Sjogren's syndrome) or dry eye in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, FK506, steroids, corticosteroids, and anti-TNF-α compounds.

Also disclosed is a method of treating a disease selected from the group consisting of: inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple

35

sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation (including e.g., uveitis, posterior segment intraocular inflammation, and Sjogren's syndrome), tuberculoid leprosy and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

The invention also provides a method of treating a disease selected from the group consisting of: inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses and tuberculoid leprosy, ophthalmic inflammation, type I diabetes, viral meningitis and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of (a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group consisting of: disease modifying antirheumatic drugs; nonsteroidal antiinflammatory drugs; COX-2 selective inhibitors; COX-1 inhibitors; immunosuppressives; steroids; PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, MMP inhibitors, corticosteroids, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, biological response modifiers; anti-inflammatory agents and therapeutics.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms used herein have their ordinary meaning and the meaning of such terms is independent at each occurrence thereof. That notwithstanding and except where stated otherwise, the following definitions apply throughout the specification and claims. Chemical names, common names, and chemical structures may be used interchangeably to describe the same structure. These definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms, unless otherwise indicated. Hence, the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as the "alkyl" portions of "hydroxyalkyl," "haloalkyl," "alkoxy," etc.

36

35

As used above, and throughout the specification, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Acyl" means an H-C(=O)-, alkyl-C(=O)-, alkenyl-C(=O)-, alkynyl-C(=O)-, cycloalkyl-C(=O)-, cycloalkenyl-C(=O)-, or cycloalkynyl-C(=O)- group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl carbon atom. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl and cyclohexanoyl.

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. The alkenyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, aryl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, amino, aminosulfonyl, halo, carboxyl, carboxyalkyl (non-limiting example(s) include ester), alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, carbonyl (non-limiting example(s) include ketone), -C(=O)heterocyclyl, formyl (non-limiting example(s) include aldehyde), carboxamido (i.e amido, $-C(=O)NH_2$), $-C(=O)N(alkyl)_2$, -C(=O)NH(alkyl), $-C(=O)N(cycloalkyl)_2$, -C(=O)NH(cycloalkyl), -NHC(=O)alkyl, urea (*e.g* $-NH(C=O)NH_2$, -NH(C=O)NH(alkyl), $-NH(C=O)NH(alkyl)_2$, -NH(C=O)NH(heteroaryl), -NH(C=O)NH(heterocyclyl)), guanidinyl, $-NHC(=NCN)NH_2$, $-NHC(=NCN)N(alkyl)_2$, carbamoyl (i.e $-CO_2NH_2$), NHC(=O)Oalkyl, $-CO_2N(alkyl)_2$, -NHC(=O))NH-$S(O)_2$alkyl, $-NHC(=O)N(alkyl)_2$-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$heteroaryl, -N(alkyl)-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$aryl, -N(alkyl)-$S(O)_2$aryl, -NH-$S(O)_2NH_2$, -NH-$S(O)_2$NHalkyl, -NH-$S(O)_2N(alkyl)_2$, alkylthiocarboxy, -$S(O)_2$alkyl , -$S(O)_2$aryl, -OS(O)$_2$alkyl, -OS(O)$_2$aryl, sulfonyl urea (non-limiting example(s)

include NHC(=S)NHalkyl). Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched or a combination thereof, and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. The alkyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, aryl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, amino, -NH(alkyl), -$N(alkyl)_2$, -NH(cycloalkyl), -$N(cycloalkyl)_2$, -NH(aryl), -$N(aryl)_2$, -NH(heteroaryl), -$N(heteroaryl)_2$, -NH(heterocyclyl), $N(heterocyclyl)_2$, halo, hydroxy, carboxyl, carboxyalkyl (non-limiting example(s) include ester), alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, carbonyl (non-limiting example(s) include ketone), -C(=O)heterocyclyl, formyl, carboxamido (i.e amido, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)N(alkyl)_2$, -C(=O)NH(alkyl), -$C(=O)N(cycloalkyl)_2$, -C(=O)NH(cycloalkyl)), -NHC(=O)alkyl, amidinyl, hydrazidyl, hydroxamate, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alkyl, urea (e.g -$NH(C=O)NH_2$, -NH(C=O)NH(alkyl), -$NH(C=O)NH(alkyl)_2$, -NH(C=O)NH(heteroaryl), -NH(C=O)NH(heterocyclyl)), guanidinyl, -$NHC(=NCN)NH_2$, -NHC(=NCN)N(alkyl)$_2$, carbamoyl (i.e -CO_2NH_2), -NHC(=O)Oalkyl, -$CO_2N(alkyl)_2$, -NHC(=O)NH-$S(O)_2$alkyl, -NHC(=O)N(alkyl)-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$heteroaryl, -N(alkyl)-$S(O)_2$alkyl, -NH-$S(O)_2$aryl, -N(alkyl)-$S(O)_2$aryl, -NH-$S(O)_2NH_2$, -NH-$S(O)_2$NHalkyl, -NH-$S(O)_2N(alkyl)_2$, thio, alkylthio, alkylthiocarboxy, -S(O)alkyl, -$S(O)_2$alkyl , -$S(O)_2$aryl, -$OS(O)_2$alkyl, -$OS(O)_2$aryl, sulfonyl urea (non-limiting example(s) include -NHC(=S)NHalkyl) and $OSi(alkyl)_3$. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, heptyl, nonyl, decyl, fluoromethyl, trifluoromethyl and cyclopropylmethyl.

"Alkylheteroaryl" means an alkyl-heteroaryl- group wherein the alkyl is as previously described and the bond to the parent moiety is through the heteroaryl group.

"Alkylamino" means an $-NH_2$ or $-NH_3+$ group in which one or more of the hydrogen atoms on the nitrogen is replaced by an alkyl group as defined above. The bond to the parent is through the nitrogen.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as described herein. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable alkylaryl groups include o-tolyl, p-tolyl and xylyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as described herein. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio, ethylthio, i-propylthio and heptylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Alkylthiocarboxy" means an alkyl-S-C(=O)O- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the carboxy.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-$S(O)_2$- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Alkylsulfinyl" means an alkyl-S(O)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfinyl.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, n-pentynyl, and decynyl. The alkynyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different,

each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxyl, aryl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, -NH(cycloalkyl), -N(cycloalkyl)$_2$, -NH(aryl), -N(aryl)$_2$, -NH(heteroaryl), -N(heteroaryl)$_2$, -NH(heterocyclyl), N(heterocyclyl)$_2$, alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, carbonyl (non-limiting example(s) include ketone), -C(=O)heterocyclyl, carboxamido (i.e amido, -C(=O)NH$_2$), -C(=O)N(alkyl)$_2$, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(cycloalkyl)$_2$, -C(=O)NH(cycloalkyl), alkylC(=O)NH-, -NHC(=O)alkyl, urea (*e.g* -NH(C=O)NH$_2$), -NH(C=O)NH(alkyl), -NH(C=O)NH(alkyl)$_2$, -NH(C=O)NH(heteroaryl), -NH(C=O)NH(heterocyclyl), -S(O)$_2$alkyl, and -S(O)$_2$aryl.-

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, heptoxy and methylhydroxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-C(=O)- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aminoalkyl" means an amine-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred aminoalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of suitable aminoalkyl groups include aminomethyl and 2-Dimethlylamino-2-ethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Amidinyl" means –C(=NR)NHR group. The R groups are defined as H, alkyl, alkylaryl, heteroaryl, hydroxyl, alkoxy, amino, ester, -NHSO$_2$alkyl, -NHSO$_2$aryl, -NHC(=O)NHalkyl, and –NHalkyl. The bond to the parent moiety is through the carbon.

"Aralkyl" or "arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group attached to the aryl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Aralkenyl" means an aryl-alkenyl- group in which the aryl and alkenyl are as previously described. Preferred aralkenyls contain a lower alkenyl group. Non-limiting examples of suitable aralkenyl groups include

2-phenethenyl and 2-naphthylethenyl. The bond to the parent moiety is through the alkenyl.

"Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Aralkoxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as described above. The bond to the parent moiety is through the oxygen group.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(=O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aroyl" means an aryl-C(=O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1- and 2-naphthoyl.

"Aryl" (sometimes abbreviated "Ar") means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxy groups include phenoxy and naphthoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Arylsulfonyl" means an aryl-$S(O)_2$- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

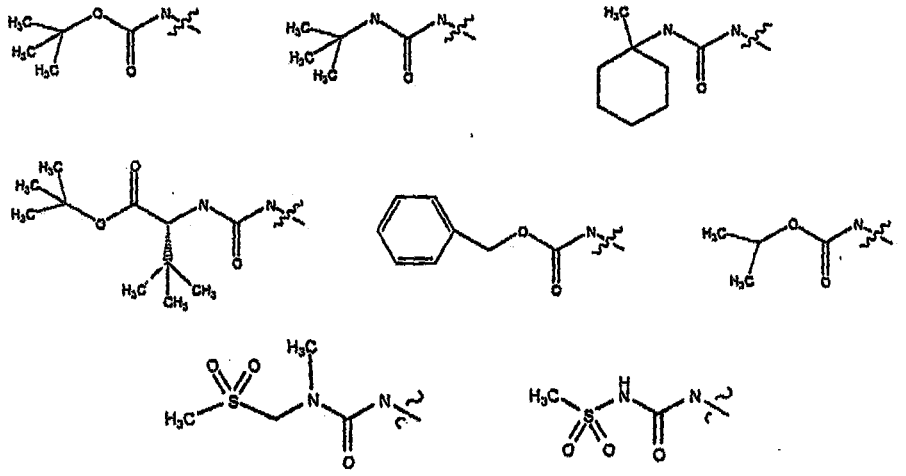
"Arylsulfinyl" means an aryl-S(O)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfinyl.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups include phenylthio and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Carboxyalkyl" means an alkyl-C(=O)O- group. The bond to the parent moiety is through the carboxy.

41

Carbamates and urea substituents refer to groups with oxygens and nitrogens respectively adjacent an amide; representative carbamate and urea substituents include the following:



"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalin, norbornyl, adamantyl and the like.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl. The term "cycloalkenyl" additionally means moieties such as cyclobutenedione, cyclopentenone, cyclopentenedione and the like.

"Halogen" (or halo) means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine.

"Haloalkyl" means an alkyl as defined above wherein one or more hydrogen atoms on the alkyl is replaced by a halo group defined above. Non-limiting examples include trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-chloropropyl and alike.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like.

"Heterocyclenyl" means a partially unsaturated monocyclic or partially unsaturated multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heterocyclenyls contain about 5 to about 6 ring atoms and 1-3 double bonds. Preferred heterocyclenyls also contain at least one -C=N as part of the ring. The "heterocyclenyl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding

N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heterocyclenyls include dihydroimidazole, dihydrooxazole, dihydrooxadiazole, dihydrothiazole, and the like.

"Heterocyclyl" (or heterocycloalkyl) means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocyclyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, imidazolidinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like. Also included are ring systems comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Non-limiting examples of suitable monocyclic azaheterocyclic (i.e., azaheterocyclyl) groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridine, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, dihydro-2-pyrrolinyl, dihydro-3-pyrrolinyl, dihydro-2-imidazolinyl, dihydro-2-pyrazolinyl, dihydro-4,5-triazolyl and the like. Non-limiting examples of suitable oxaheterocyclic (i.e., oxaheterocyclyl) groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic oxaheterocyclic group is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Non-limiting examples of suitable

monocyclic thiaheterocyclic (i.e., thiaheterocyclyl) rings include dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

"Heteroaralkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include pyridylmethyl, 2-(furan-3-yl)ethyl and quinolin-(3-yl)methyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Heteroaralkenyl" means an heteroaryl-alkenyl- group in which the heteroaryl and alkenyl are as previously described. Preferred heteroaralkenyls contain a lower alkenyl group. Non-limiting examples of suitable heteroaralkenyl groups include 2-(pyrid-3-yl)ethenyl and 2-(quinolin-3-yl)ethenyl. The bond to the parent moiety is through the alkenyl.

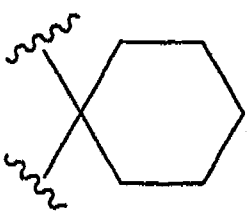
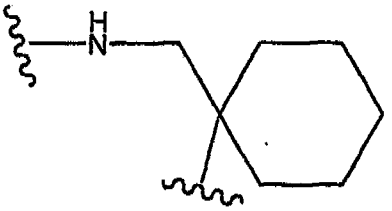
"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred hydroxyalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of suitable hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Hydroxamate" means an alkyl-C(=O)NH-O- group. The bond to the parent moiety is through the oxygen group.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, aryl, aroyl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, amino, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, -NH(cycloalkyl), -N(cycloalkyl)$_2$, -NH(aryl), -N(aryl)$_2$, -NH(heteroaryl), -N(heteroaryl)$_2$, -NH(heterocyclyl), N(heterocyclyl)$_2$, halo, hydroxy, carboxyl, carboxyalkyl (non-limiting example(s) include ester), cyano, alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, carbonyl (non-limiting example(s) include ketone), -C(=O)heterocyclyl, formyl (non-limiting example(s) include aldehyde), carboxamido (i.e amido, -C(=O)NH$_2$), -C(=O)N(alkyl)$_2$, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(cycloalkyl)$_2$, -C(=O)NH(cycloalkyl), alkylC(=O)NH-, –amidino, hydrazido, hydroxamate, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alkyl, urea (*e.g* -NH(C=O)NH$_2$), -NH(C=O)NH(alkyl), -NH(C=O)NH(alkyl)$_2$, -NH(C=O)NH(heteroaryl), -NH(C=O)NH(heterocyclyl),

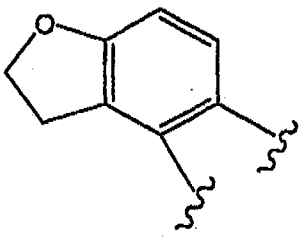
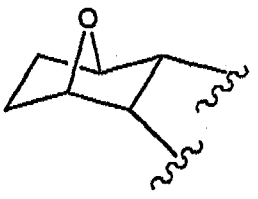
guanidinyl, -NHC(=NCN)NH_2, -NHC(=NCN)N(alkyl)$_2$, carbamoyl (i.e -CO_2NH_2), -NHC(=O)Oalkyl, -CO_2N(alkyl)$_2$, -NHC(=O)NH-S(O)$_2$alkyl, -NHC(=O)N(alkyl)$_2$-S(O)$_2$alkyl, -NH-S(O)$_2$alkyl, -NH-S(O)$_2$heteroaryl, -N(alkyl)-S(O)$_2$alkyl, -NH-S(O)$_2$aryl, -N(alkyl)-S(O)$_2$aryl, -NH-S(O)$_2NH_2$, -NH-S(O)$_2$NHalkyl, -NH-S(O)$_2$N(alkyl)$_2$,thio, alkylthiocarboxy, -S(O)$_2$alkyl , -S(O)$_2$aryl, -OS(O)$_2$alkyl, -OS(O)$_2$aryl, sulfonyl urea (non-limiting example(s) include -NHC(=S)NHalkyl) and OSi(alkyl)$_3$.

"Spiroalkyl" means an alkylene group wherein two carbon atoms of an alkyl group are attached to one carbon atom of a parent molecular group thereby forming a carbocyclic or heterocyclic ring of three to eleven atoms. Representative structures include examples such as:


and


The spiroalkyl groups of this invention can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined herein.

"Ring system substituent" also means a cyclic ring of 3 to 7 ring atoms of which may contain 1 or 2 heteroatoms, attached to an aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring by simultaneously substituting two ring hydrogen atoms on said aryl, heteroaryl, heterocyclyl ring. Non-limiting examples include:



and the like.

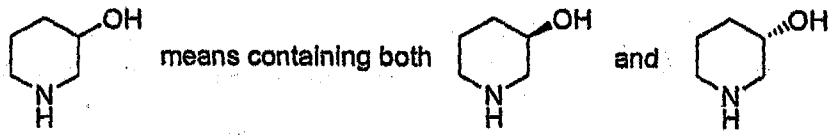
The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties, in available position or positions.

With reference to the number of moieties (non-limiting example(s) include, substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrases "one or more" and "at least one" mean that, there can be as many moieties as chemically permitted, and the determination of the

maximum number of such moieties is well within the knowledge of those skilled in the art. Preferably, there are one to three substituents, or more preferably, one to two substituents, with at least one in the para position.

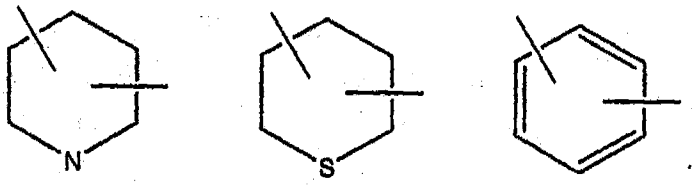
As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The straight line ——— as a bond generally indicates a mixture of, or either of, the possible isomers, non-limiting example(s) include, containing (R)- and (S)- stereochemistry. For example,



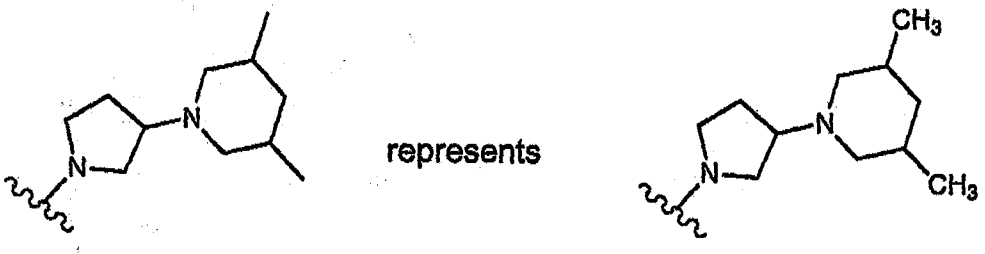
A dashed line (----) represents an optional bond.

Lines drawn into the ring systems, such as, for example:



indicate that the indicated line (bond) may be attached to any of the substitutable ring atoms, non limiting examples include carbon, nitrogen and sulfur ring atoms.

As well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom, unless stated otherwise. For example:



It should also be noted that any heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples, structural formulae, and any Tables herein is assumed to have the hydrogen atom or atoms to satisfy the valences.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula 1 or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Metabolic conjugates", for example, glucuronides and sulfates which can undergo reversible conversion to compounds of Formula 1 are contemplated in this application.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective to antagonize CXCR3 and thus produce the desired therapeutic effect in a suitable patient.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Patient" includes both human and animals.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O. In general, the solvated forms are equivalent to the unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of this invention.

The compounds of Formula 1 form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula 1 herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula 1 contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (non-limiting example(s) include, non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula 1 may be formed, for example, by reacting a compound of Formula 1 with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization. Acids (and bases) which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic (or acidic) pharmaceutical compounds are discussed, for example, by S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary acid addition salts include acetates, adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, methyl sulfates, 2-naphthalenesulfonates, nicotinates, nitrates, oxalates, pamoates,

pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, sulfonates (such as those mentioned herein), tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, aluminum salts, zinc salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, diethylamine, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, piperazine, phenylcyclohexylamine, choline, tromethamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (non-limiting example(s) include methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (non-limiting example(s) include dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (non-limiting example(s) include decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (non-limiting example(s) include benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C_{1-4}alkyl, or C_{1-4}alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further

esterified by, for example, a C_{1-20} alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C_{6-24})acyl glycerol.

Compounds of Formula 1, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

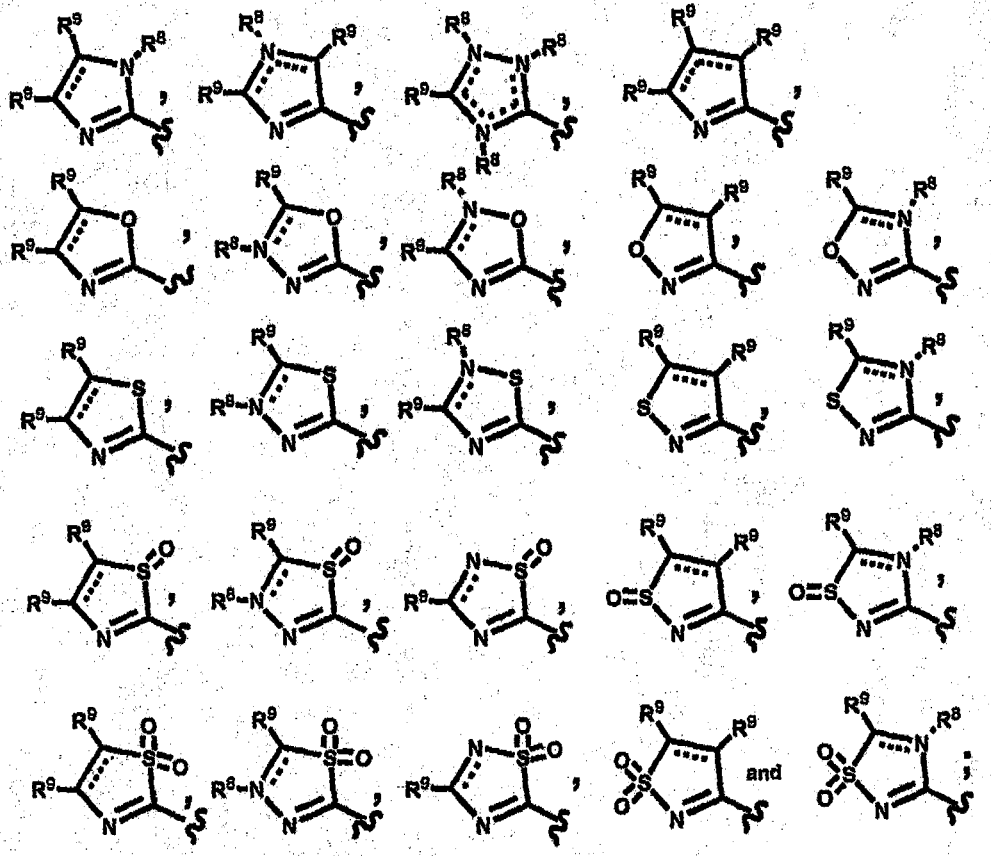
All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

It should also be noted that throughout the specification and Claims appended hereto any formula, compound, moiety or chemical illustration with unsatisfied valences is assumed to have the hydrogen atom to satisfy the valences unless the context indicates a bond.

In one embodiment, the present invention discloses compounds of Formula 1, having CXCR3 antagonist activity, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, where the various definitions are given above.

In another embodiment of this invention, G represents a dihydroimidazole, imidazole, dihydrooxazole, oxazole, dihydrooxadiazole, oxadiazole, triazole, or tetrazole ring.

In another embodiment of this invention, ring G is selected from the group consisting of:



wherein ···· is a single bond or double bond.

In another embodiment of this invention, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$.

In another embodiment of this invention, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$.

In another embodiment of this invention, R^3 is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 and CF_3.

In another embodiment of this invention, R^3 is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, cyclopropyl, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 and CF_3.

In another embodiment of this invention, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

In another embodiment of this invention, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, and $-NR^{30}C(=O)$alkyl.

In another embodiment of this invention, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, and $-NR^{30}C(=O)$alkyl.

In another embodiment of this invention, R^6 is selected from the group consisting of H, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, -CN and -F.

In another embodiment of this invention, R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, arylalkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, and -C(=O)-aryl-halogen.

In another embodiment of this invention, R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, arylalkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, or $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H)C(=O)NH(R^{30}), $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H)C(=O)NH(R^{30}), $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$,

53

$-N(H)CH_2C(=O)NH$-cyclopropyl, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-phenyl-alkyl, $-N(H)S(=O)_2$-alkyl, =S and =O.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, -N(H)-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NHCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH$-cyclopropyl, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-phenyl-alkyl, and $-N(H)S(=O)_2$-alkyl.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, $-C(=O)N(H)$-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, , =S and =O.

In another embodiment of this invention, the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, and $-N(H)CH_2CH_2OH$.

In another embodiment of this invention, R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl.

In another embodiment of this invention, R^{10} is selected from the group consisting of $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ and $-CH_2CH_2CH_3$, and m is 0 - 2.

In another embodiment of this invention, R^{11} is selected from the group consisting of H, alkyl, hydroxyalkyl and carbonyl.

In another embodiment of this invention, R^{11} is H or $-CH_3$.

In another embodiment of this invention, R^{12} is selected from the group consisting of H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ and alkyl.

In another embodiment of this invention, R^{12} is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, CN and $-CH_2CH_3$.

In another embodiment of this invention, the ring atoms of ring D are independently C, N, O and S, and substituted by 0-4 R^{20} moieties.

In another embodiment of this invention, the ring atoms of ring D are independently C or N and substituted by 0-4 R^{20} moieties.

In another embodiment of this invention, ring D is a 5 to 6 membered aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl ring and substituted by 0-4 R^{20} moieties.

In another embodiment of this invention, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylheteroaryl, alkylsulfinyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkoxy, aryl, aryloxy, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, trifluromethyl, trifluoromethoxy, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})SO_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$.

In another embodiment of this invention, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, and $-OSO_2(R^{31})$.

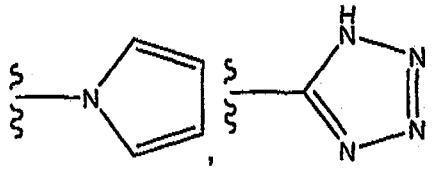
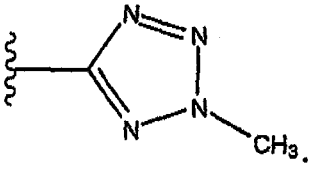
In another embodiment of this invention, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl,

55

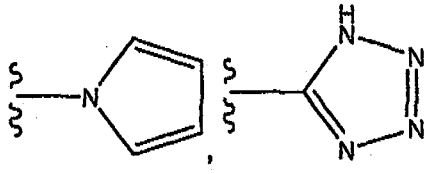
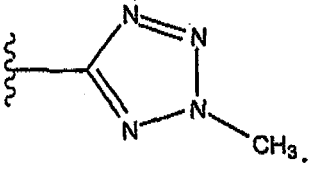
59

cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties.

In another embodiment of this invention, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,


, and

.

In another embodiment of this invention, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,


, and

.

In another embodiment of this invention, the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

In another embodiment of this invention, Y is selected from the group consisting of $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-C(=O)-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, and $-(CHR^{13})_rC(=O)$.

In another embodiment of this invention, Y is selected from the group consisting of: $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-C(=O)-$ and $-CHR^{13}C(=O)-$.

In another embodiment of this invention, Y is selected from the group consisting of: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O$-alkyl-.

56

155

In another embodiment of this invention, Y is selected from the group consisting of: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-C(=O)-$ and $-CH(CO_2alkyl)-$.

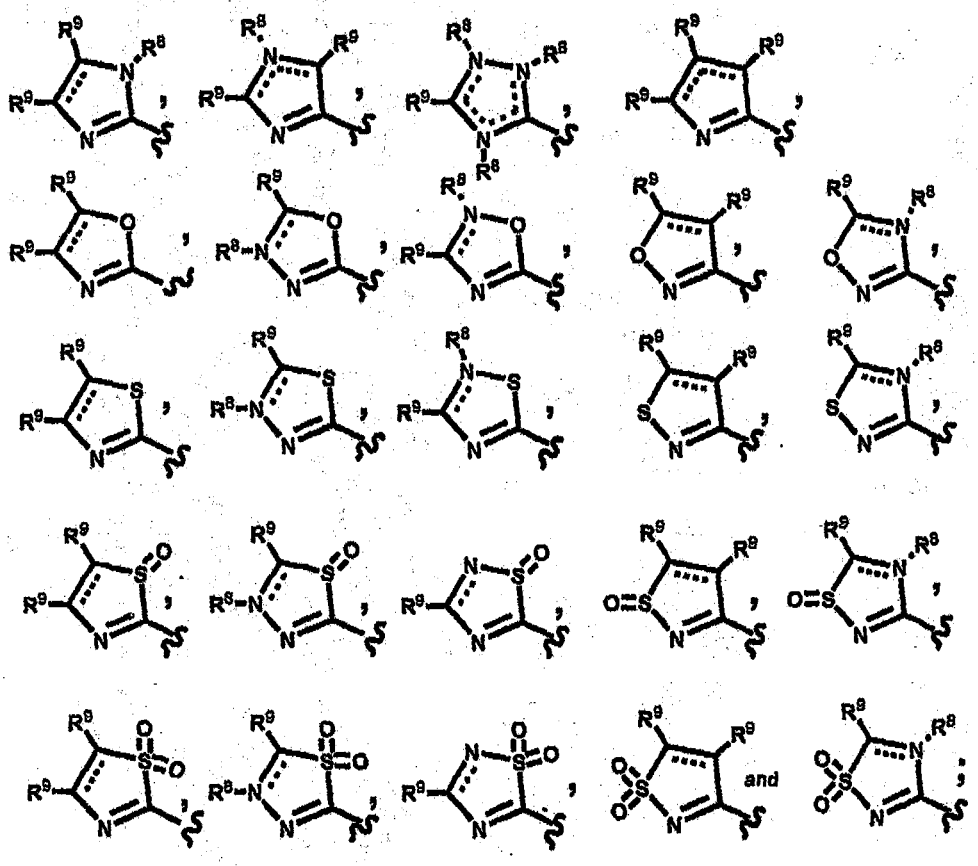
In another embodiment of this invention, m is 0-2.

In another embodiment of this invention, n is 0-2.

In another embodiment of this invention, q is 1 or 2.

In another embodiment of this invention, r is 1 or 2.

In another embodiment of this invention, ring G is selected from the group consisting of:



and

; ——— is a single bond or a double bond;

R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$,

$-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

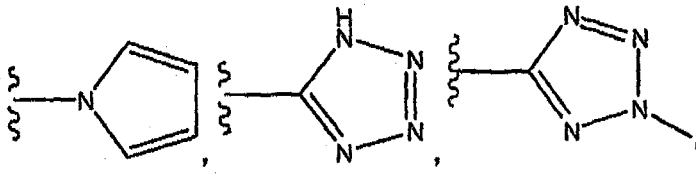
R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of: H, alkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{12} is selected from the group consisting of H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ and alkyl;

ring D is a 5 to 6 membered aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl ring and substituted by 0-4 R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-$alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



, and $-OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O$-alkyl-;

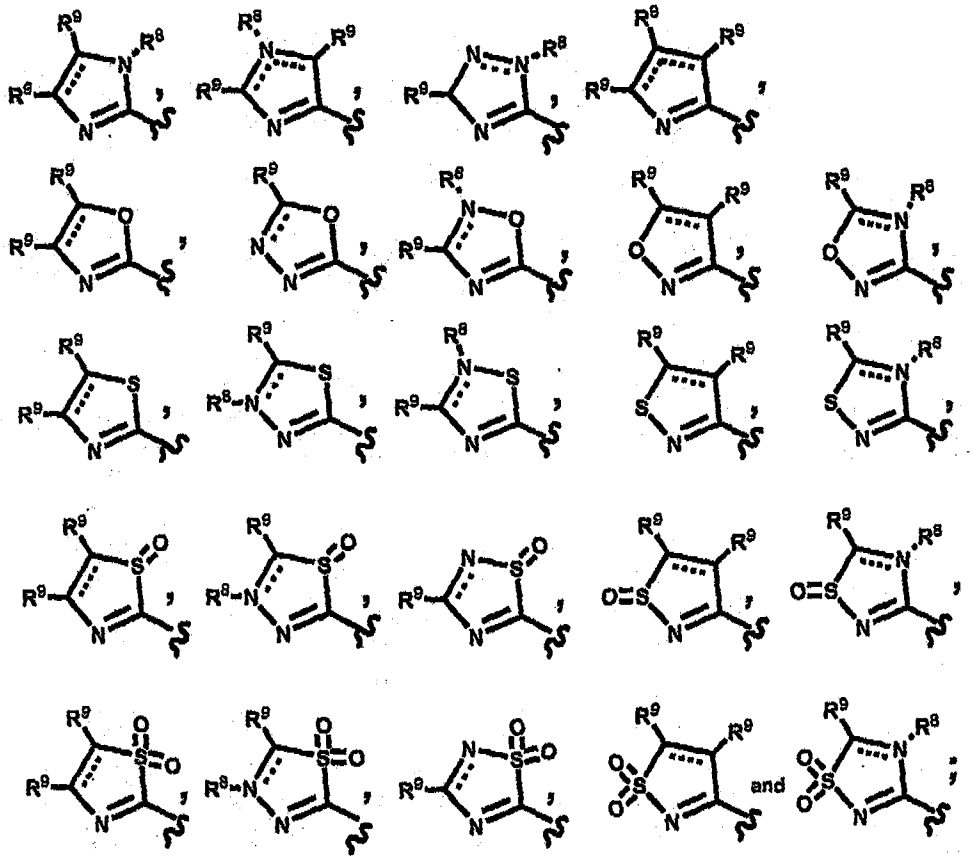
m is 0-2;

n is 0-2;

q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

In another embodiment of this invention, ring G is selected from the group consisting of:



------ is a single bond or a double bond;

R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, and $-NR^{30}C(=O)$alkyl;

R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

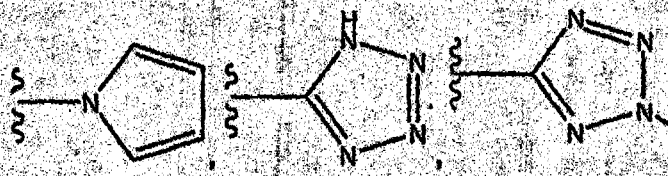
R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of: H, alkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{15} is selected from the group consisting of H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ and alkyl;

ring D is a 5 to 6 membered aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl ring and substituted by 0-4 R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynylC$(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



CH_3, and $-OSO_2(R^{31})$;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-C(=O)-$ and $-CH(CO_2alkyl)-$;

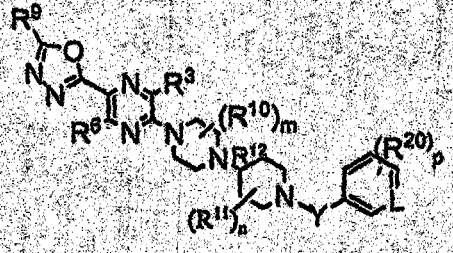
m is 0-2;

n is 0-2;

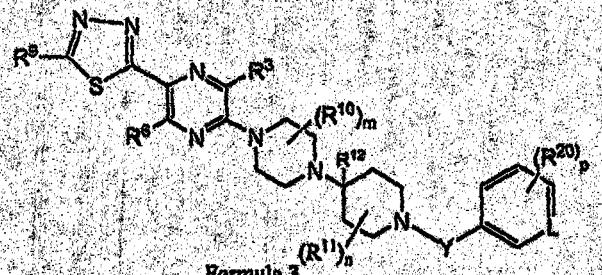
q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

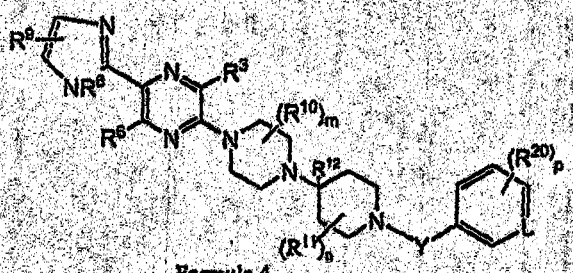
In another embodiment, the compound of Formula 1 is represented by structural Formulae 2-11:



Formula 2



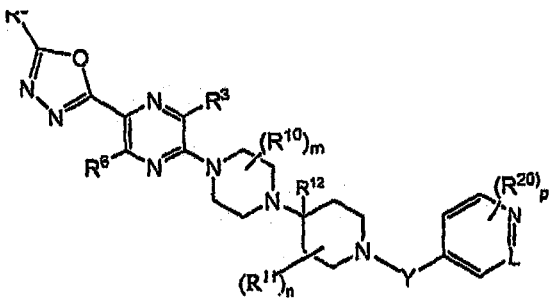
Formula 3



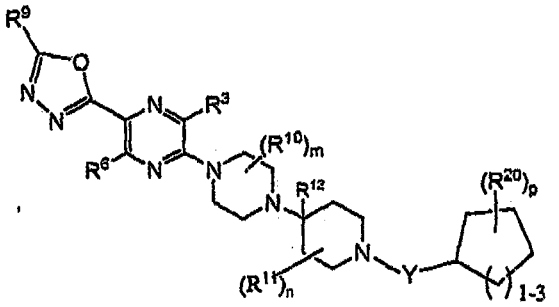
Formula 4

61

60



Formula 10



Formula 11

wherein:

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, arylalkyl, cycloalkyl, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, and -C(=O)-aryl-halogen;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of of H, alkyl, cycloalkyl, -$C(=O)N(H)R^{30}$, -$C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$N(H)R^{30}$, -$N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) $C(=O)NH(R^{30})$, -OR^{30}, -$SO_2(R^{31})$, and -$SO_2N(H)R^{30}$;

L is C or N;

------ in Formula 4 is a single bond or a double bond;

X in formula 9 is N, O, or S;

p is 0 to 4; and

m, n, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} and Y are as defined in Claim 1.

In another embodiment, in formulae 2-11, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, -$N(R^{30})_2$, -OR^{30} and -CF_3.

62
61

In another embodiment, in formulae 2-11, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

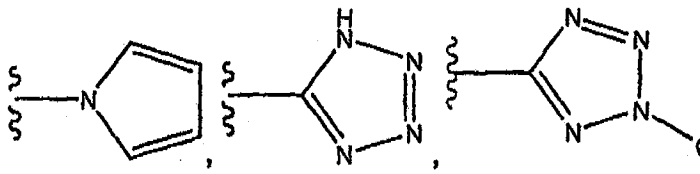
In another embodiment, in formulae 2-11, R^9 moieties are the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH$-cyclopropyl, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-phenyl-alkyl, $-N(H)S(=O)_2$-alkyl, =S and =O.

In another embodiment, in formulae 2-11, R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl.

In another embodiment, in formulae 2-11, R^{11} is selected from the group consisting of: of H, alkyl, hydroxyalkyl and carbonyl.

In another embodiment, in formulae 2-11, R^{12} is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, CN or $-CH_2CH_3$.

In another embodiment, in formulae 2-11, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,

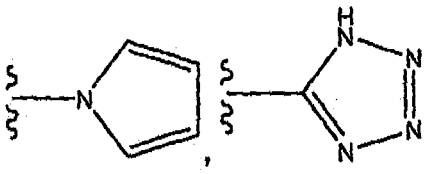
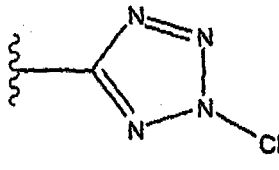


, and $-OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six

membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties; and

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

In another embodiment, in formulae 2-11, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, -C(=O)H, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,

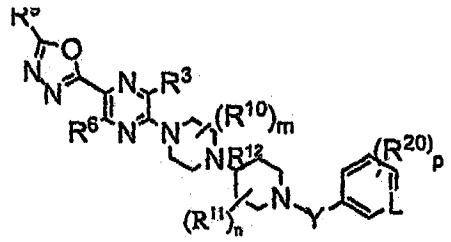



, and , or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

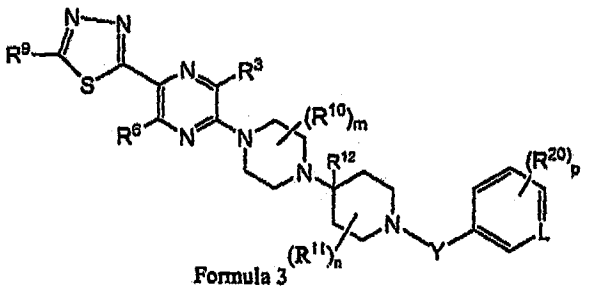
the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

In another embodiment, the compound of Formula 1 is represented by structural Formula 2, Formula 3, Formula 4, Formula 5, Formula 6 or Formula 7:

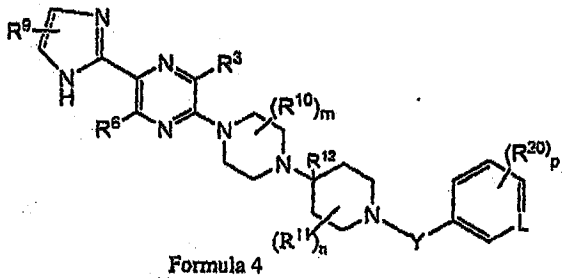
64
63



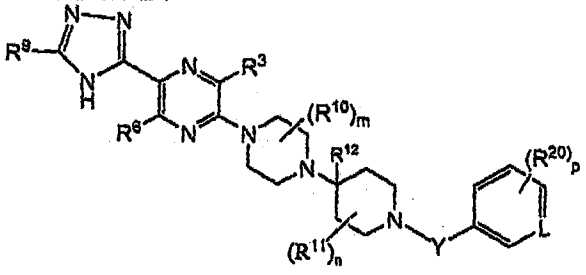
Formula 2



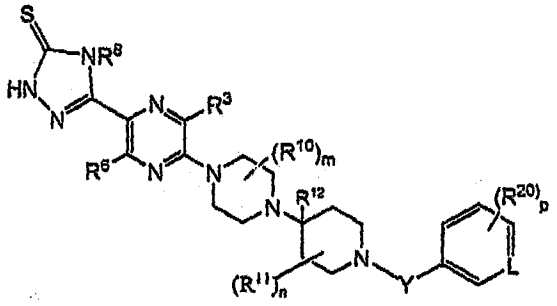
Formula 3



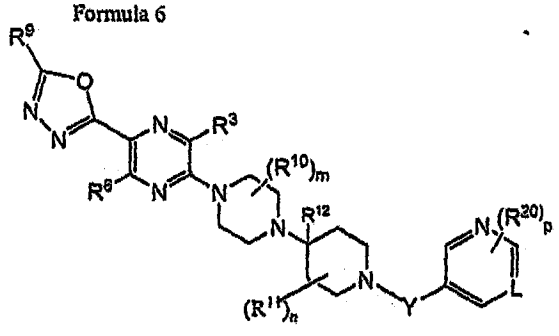
Formula 4



Formula 5



Formula 6



Formula 7

wherein:

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, $-(CH_2)_qOH$,

$-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, or $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, alkylaryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alkyl, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, =O, =S, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

L is C or N;

------ in Formula 4 is a single bond or a double bond; and

m, n, p, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} and Y are as defined in Claim 1.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-NR^1C(=O)$alkyl.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^9 moieties are the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, =O, =S, and $-OCH_3$.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl.

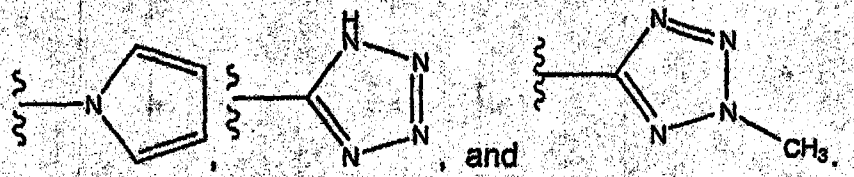
In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^{11} is selected from the group consisting of: H, alkyl and carbonyl.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^{12} is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, CN or $-CH_2CH_3$.

66

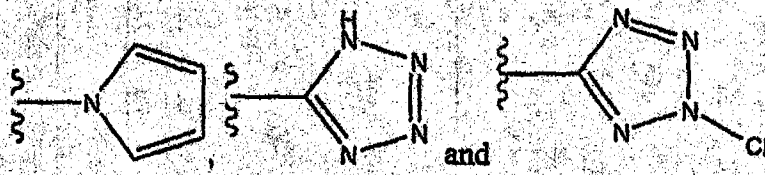
65

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-OSO_2(R^{31})$,



and

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,



and

In yet another embodiment, in the above-shown Formulae 2-11, L is carbon.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulae 2-11, L is nitrogen.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulae 2-11, Y is selected from the group consisting of: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O$-alkyl-.

In another embodiment, in formulae 2-11, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

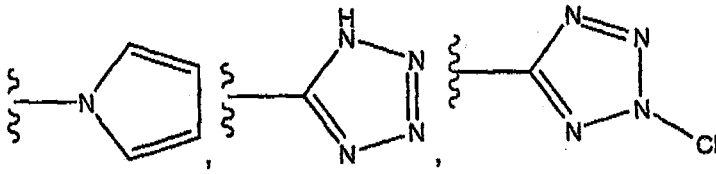
67

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl and carbonyl;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



, and $-OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl)-, -C(=O)-, $-C(=O)CH_2-$ and -CH(C=O)O-alkyl-;

m is 0-2;

68

n is 0-2;

q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, L is carbon.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, L is nitrogen.

In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, Y is selected from the group consisting of: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH(CH_2OH)-$ and $-CH(CO_2alkyl)-$.

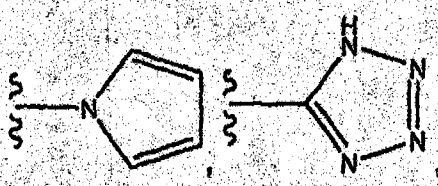
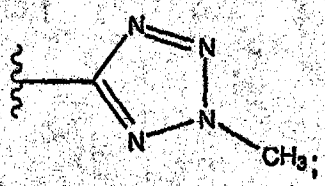
In yet another embodiment, in the above-shown Formulas 2, 3, 4, 5, 6 and 7, R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, and $-NR^1C(=O)alkyl$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)alkyl$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl and carbonyl;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alkynylC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, and $-OSO_2(R^{31})$,


, and

;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-C(=O)-$,

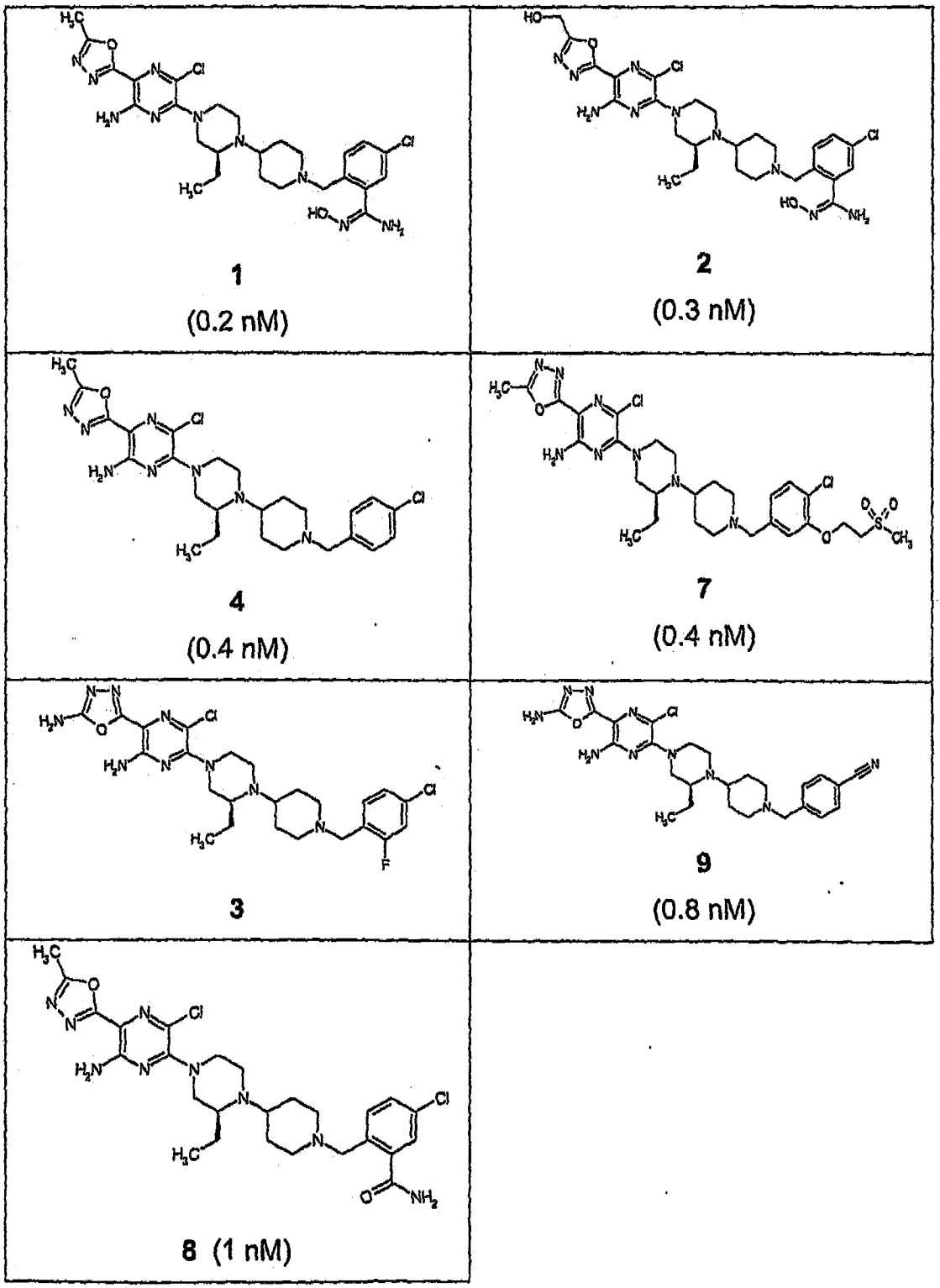
-CH(CH$_2$OH)- and -CH(CO$_2$alkyl)-;

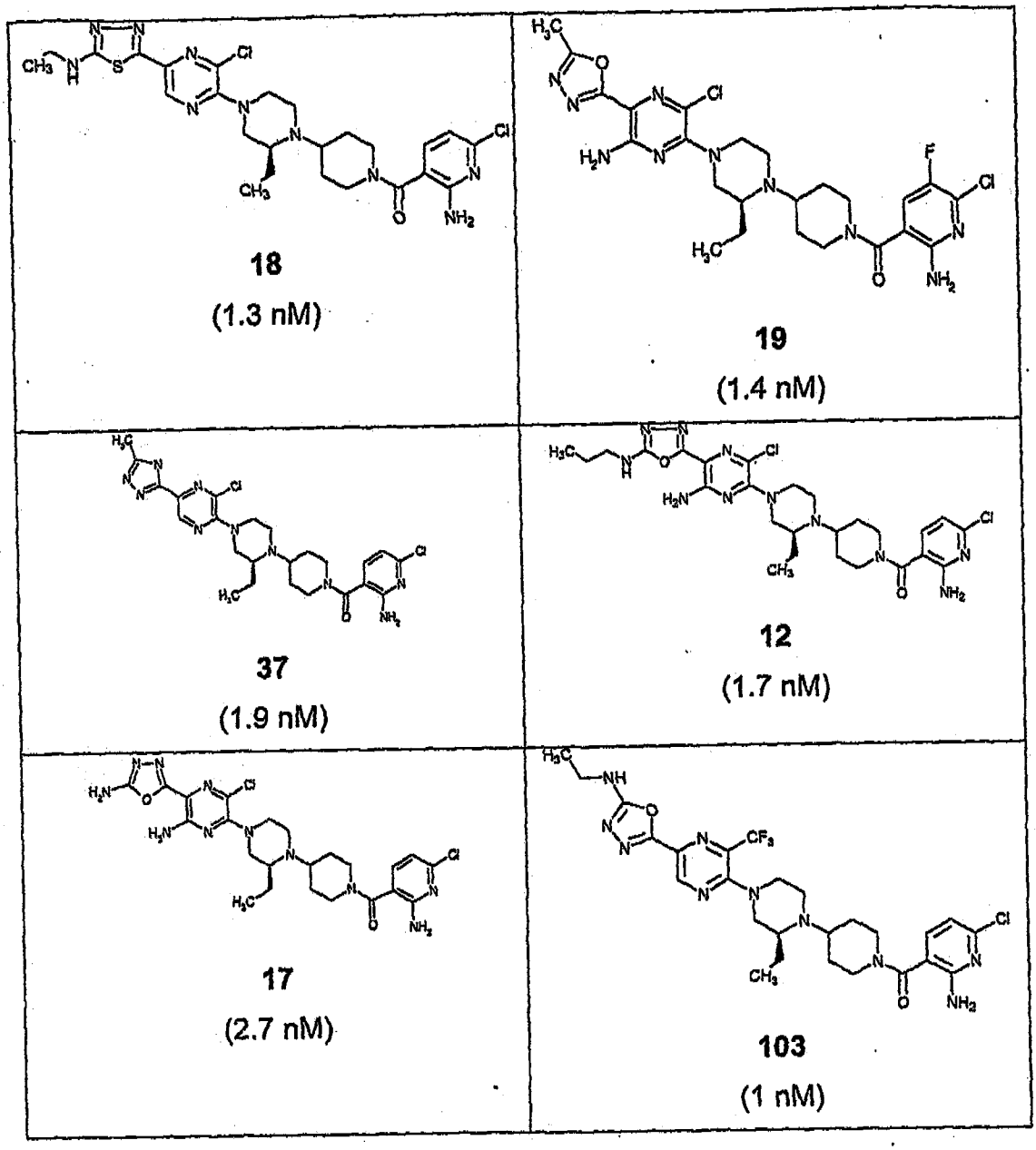
m is 0-2;

q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

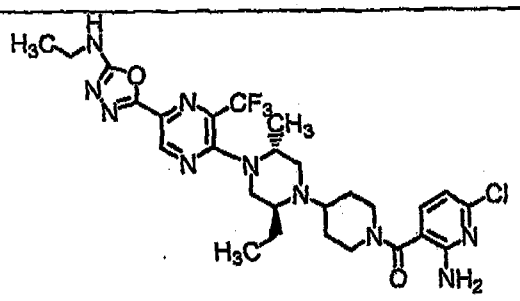
In still another embodiment of the present invention, a compound is selected from the group consisting of:



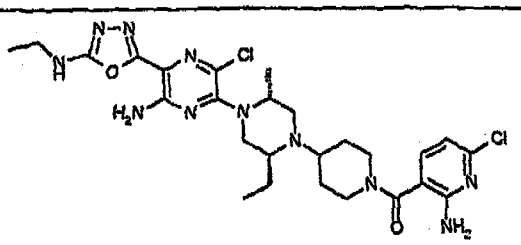

18
(1.3 nM)
19
(1.4 nM)
37
(1.9 nM)
12
(1.7 nM)
17
(2.7 nM)
103
(1 nM)

71

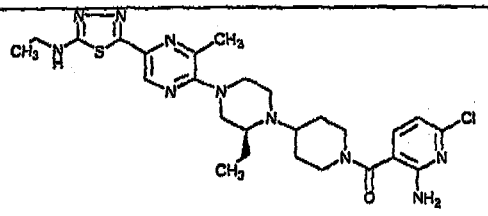
70



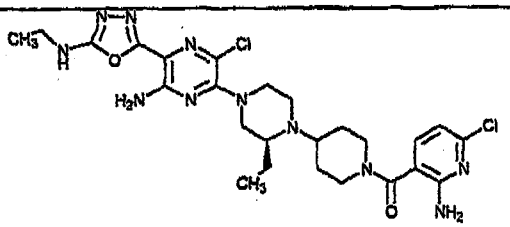
98



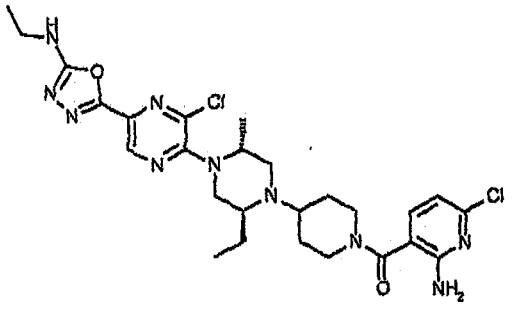
93



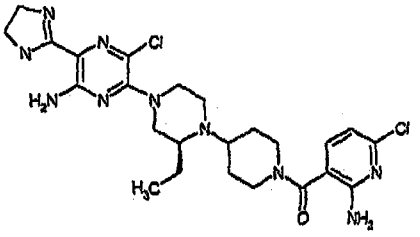
13



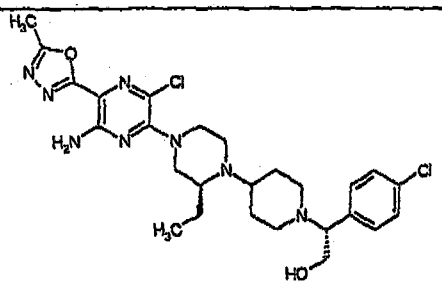
14



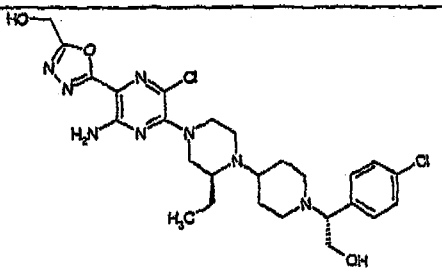
100



24

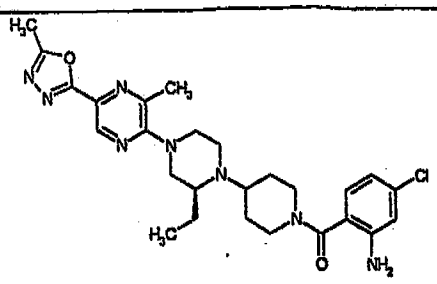


5

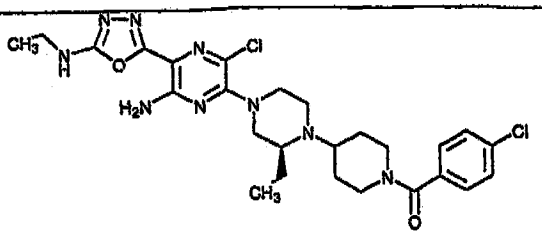


6

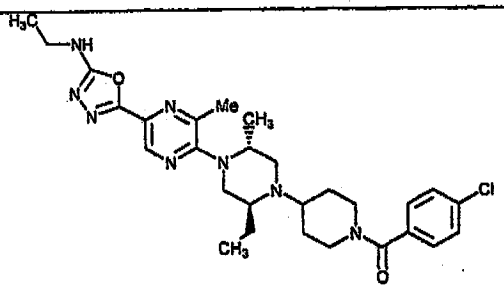
92



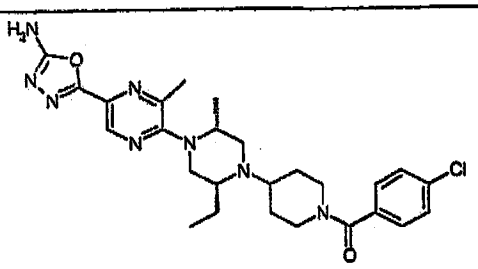
21



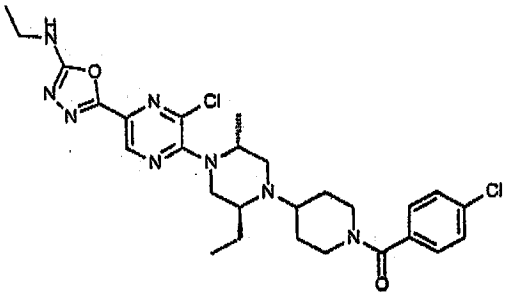
20



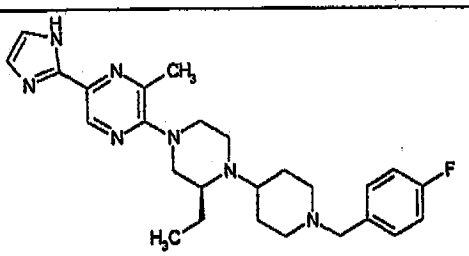
96



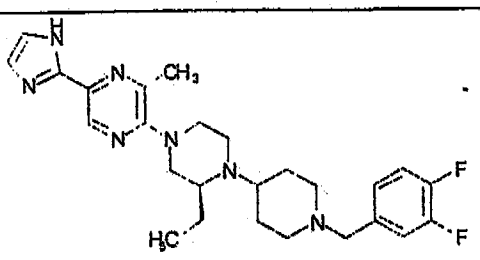
102



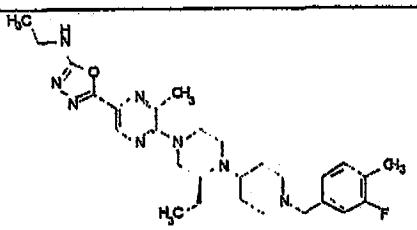
101



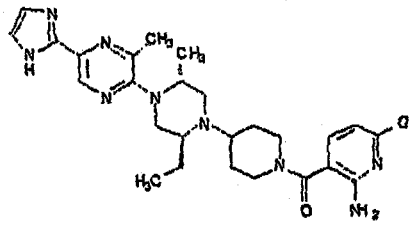
104



108

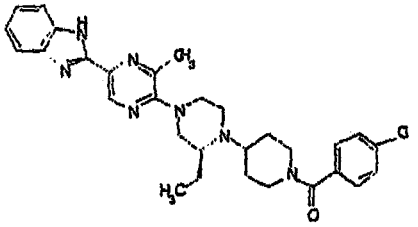


127



and

130



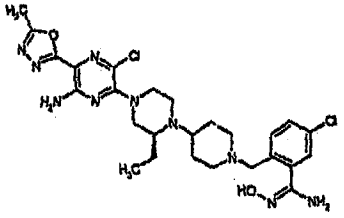
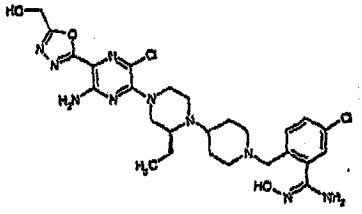
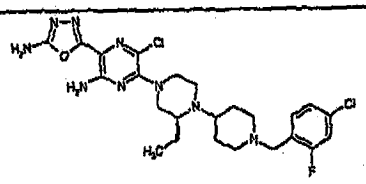
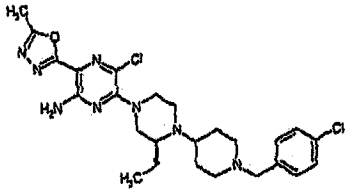
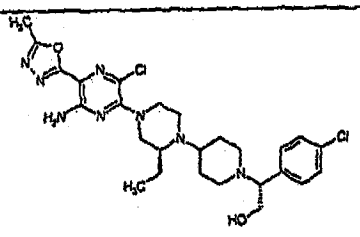
146

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof. The human IC_{50} values (in nM) for some of the compounds above have been provided (underneath the structure in paretheses).

In still another embodiment of the present invention, a compound is selected from the list of compounds shown in Table 1 below (or pharmaceutically acceptable salts, solvates or esters thereof). In this Table 1, the compounds are shown along with their IC_{50} ratings. The IC_{50} values are rated, "A" for IC_{50} values less than about 25 nanomolar (nM), "B" for IC_{50} values in the range of from about 25 to about 100 nM and "C" for IC_{50} values greater than about 100 nM. For instance, Compound Number 1 has an IC_{50} value of 0.2 nM.

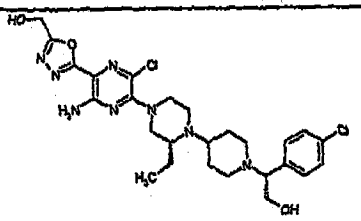
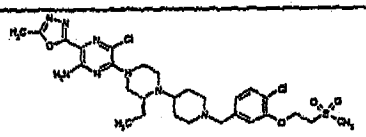
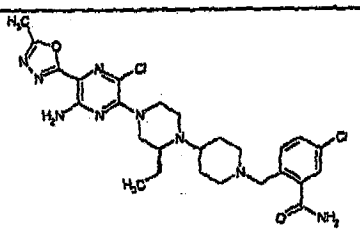
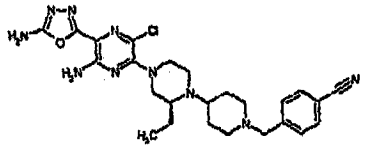
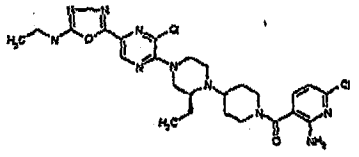
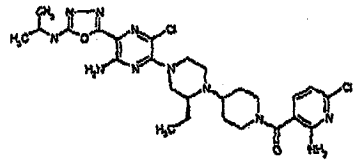
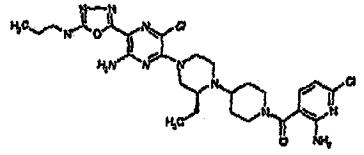
74
73

Table 1

Compound Number	STRUCTURE	IC_{50}
1		A
2		A
3		A
4		A
5		A

75
79

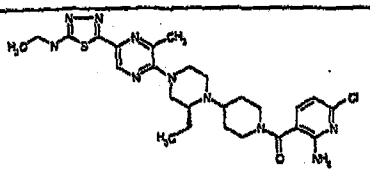
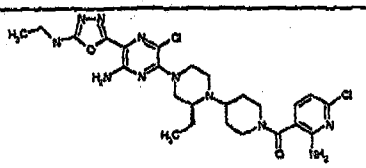
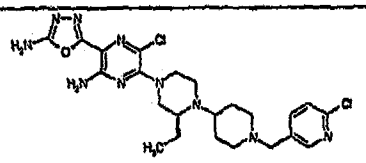
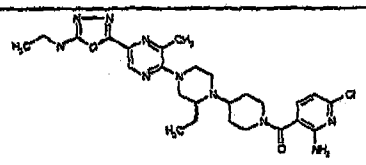
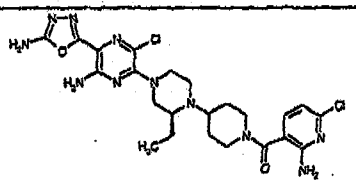
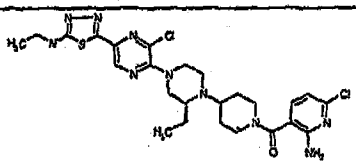
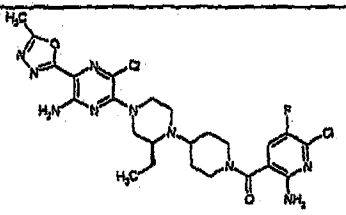
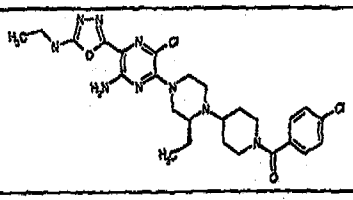
Table 1 Continued:

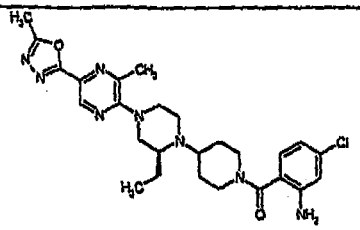
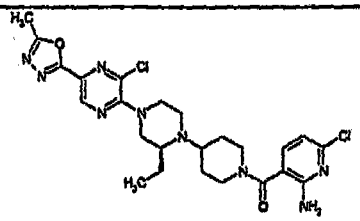
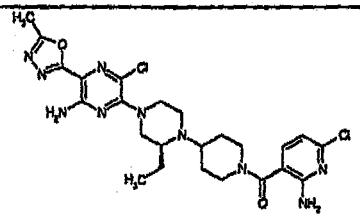
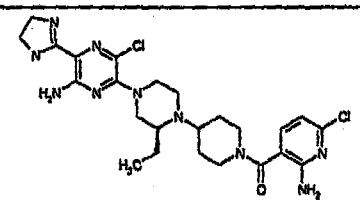
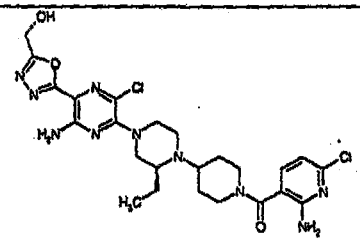
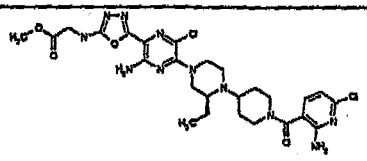
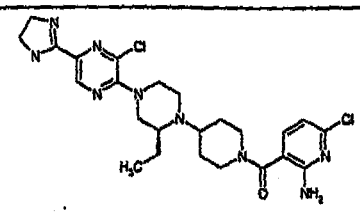
Compound Number	STRUCTURE	IC50
6		A
7		A
8		A
9		A
10		A
11		A
12		A

5

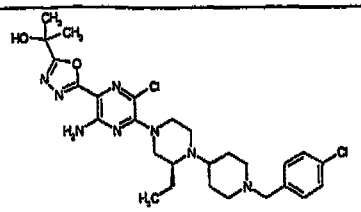
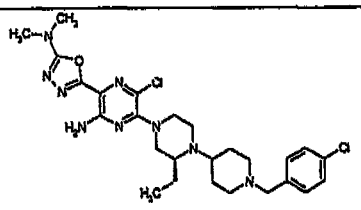
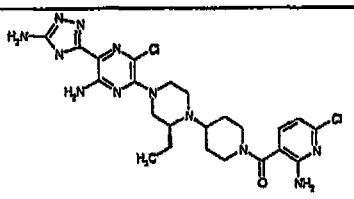
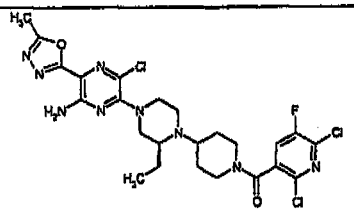
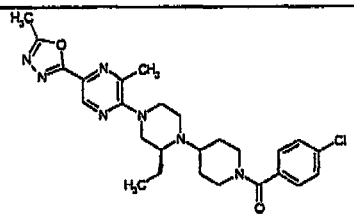
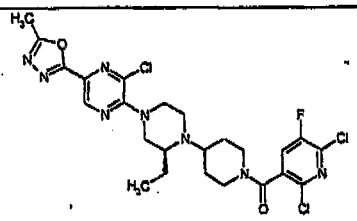
96
25

Table 1 Continued:

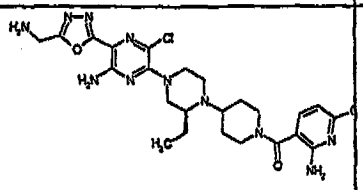
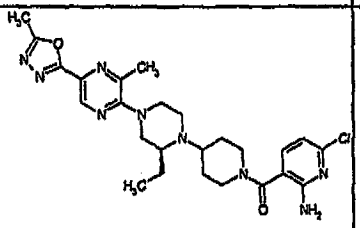
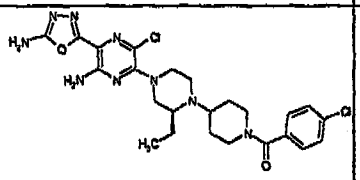
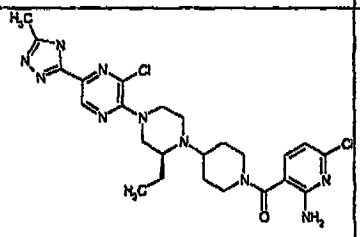
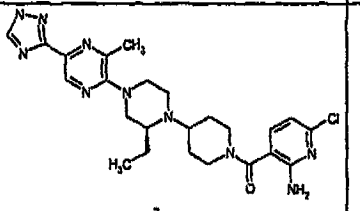
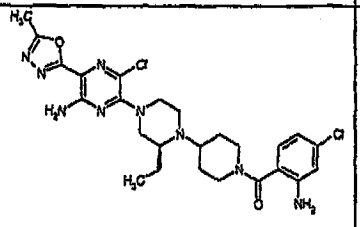
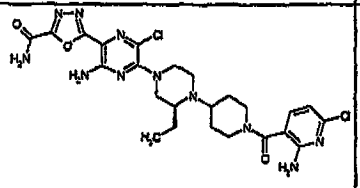
Compound Number	STRUCTURE	IC_{50}
13		A
14		A
15		A
16		A
17		A
18		A
19		A
20		A

21		A
22		A
23		A
24		A
25		A
26		A
27		A

78

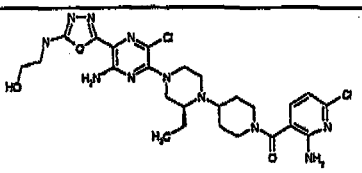
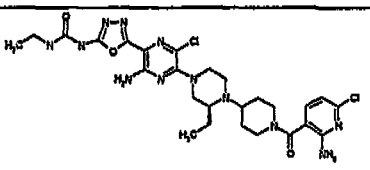
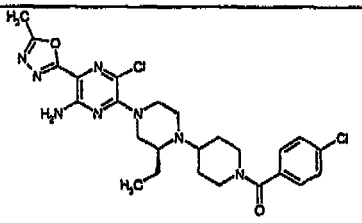
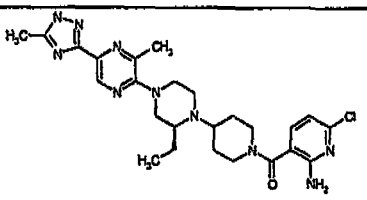
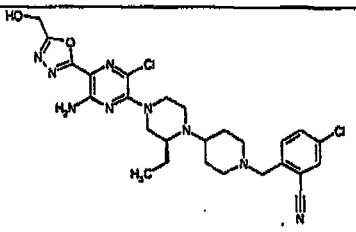
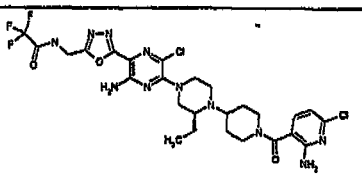
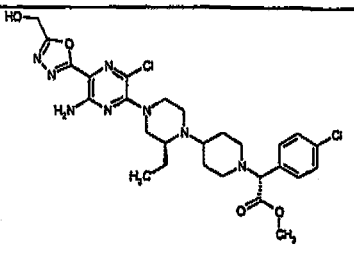
28		A
29		A
30		A
31		A
32		A
33		A

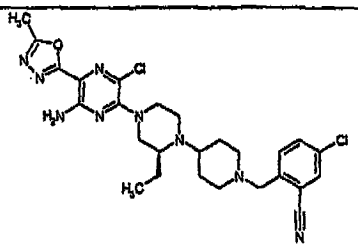
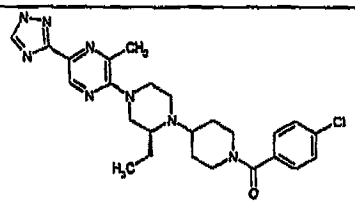
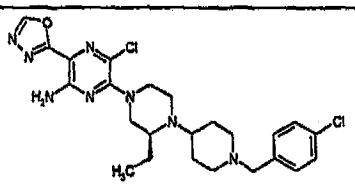
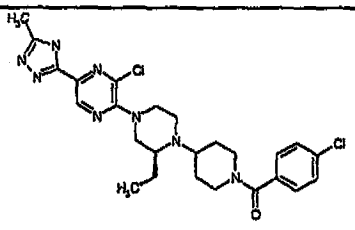
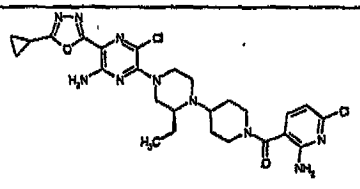
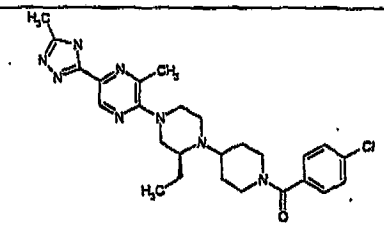
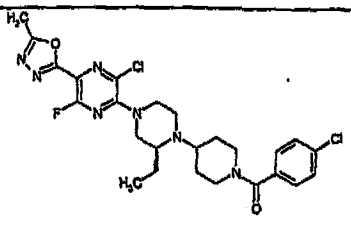
79
78

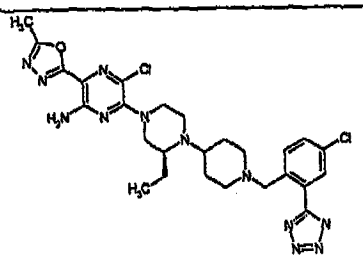
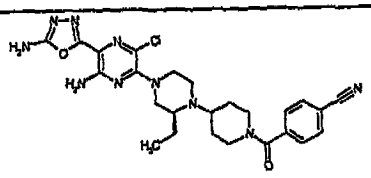
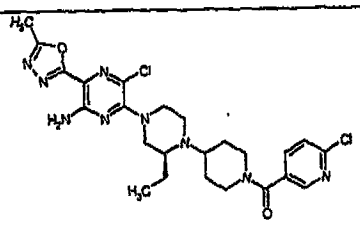
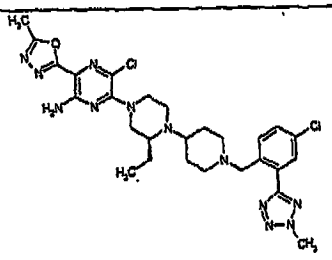
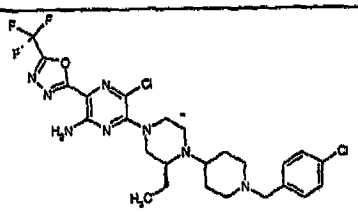
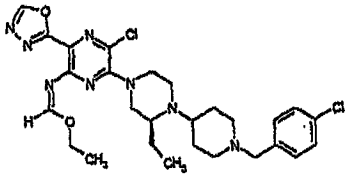
Compound Number	STRUCTURE	IC50
34		A
35		A
36		A
37		A
38		A
39		A
40		A

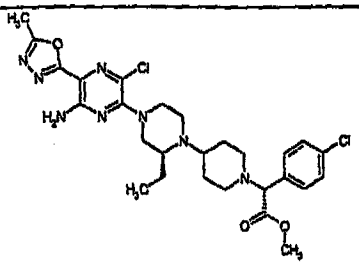
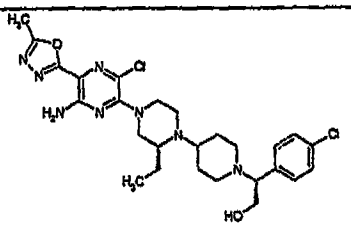
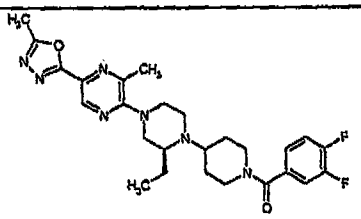
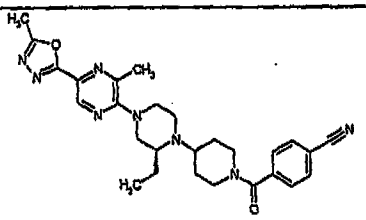
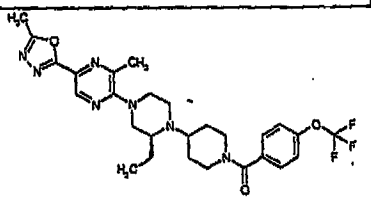
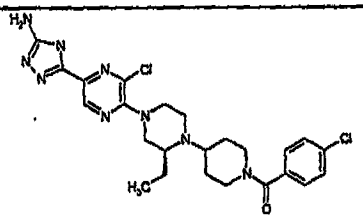
80

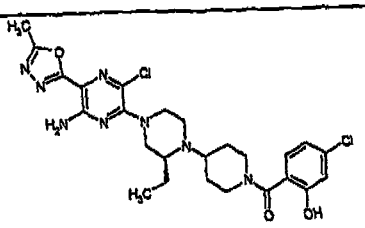
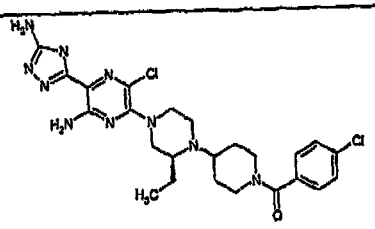
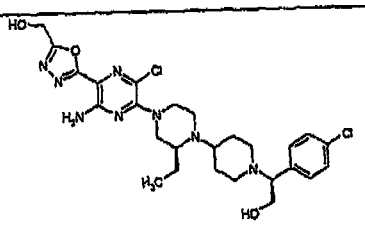
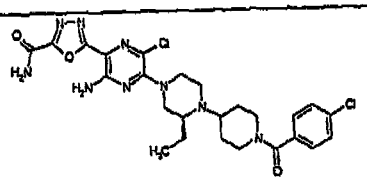
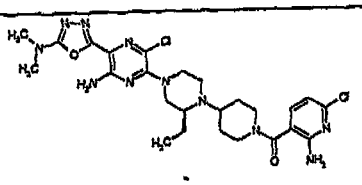
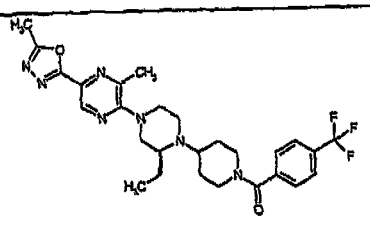
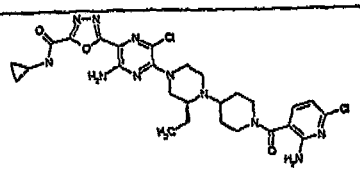
279

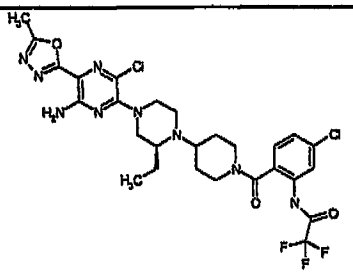
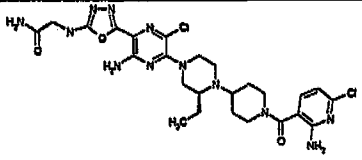
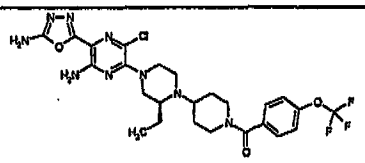
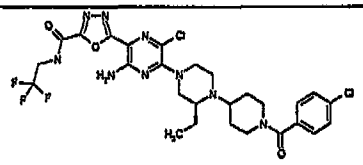
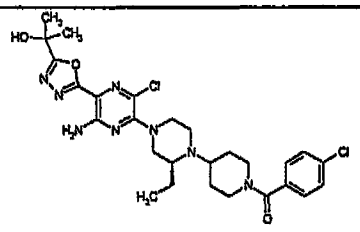
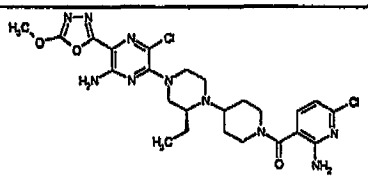
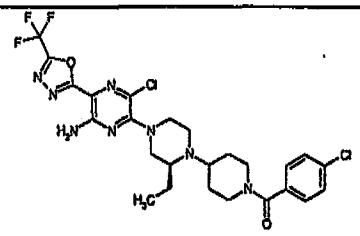
Compound Number	STRUCTURE	IC50
41		A
42		A
43		A
44		A
45		A
46		A
47		A

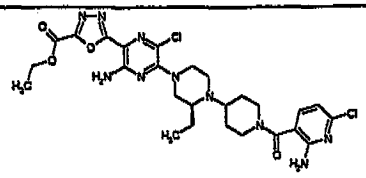
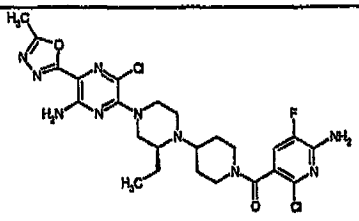
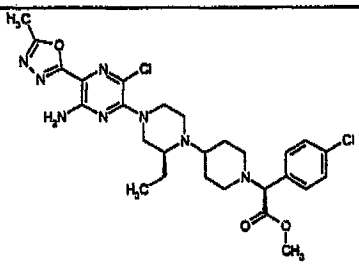
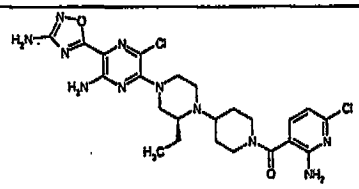
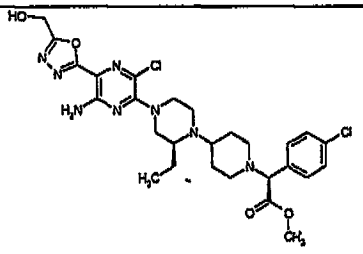
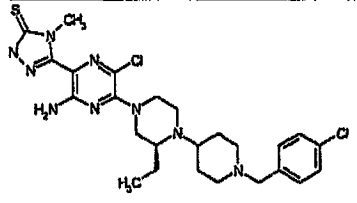
Compound Number	STRUCTURE	IC50
48		A
49		A
50		A
51		A
52		A
53		A
54		A

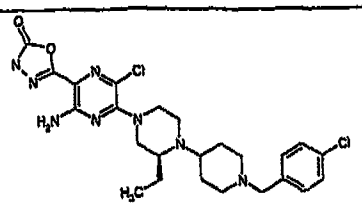
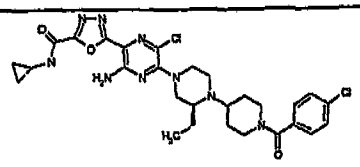
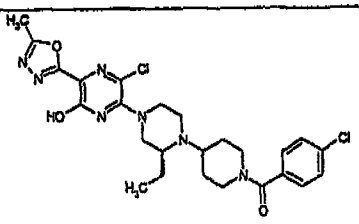
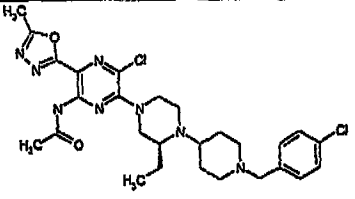
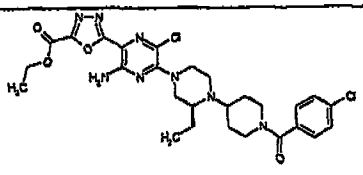
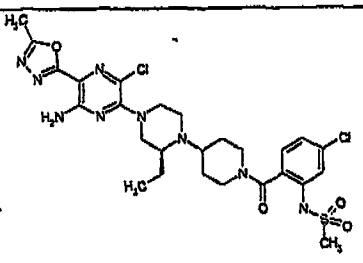
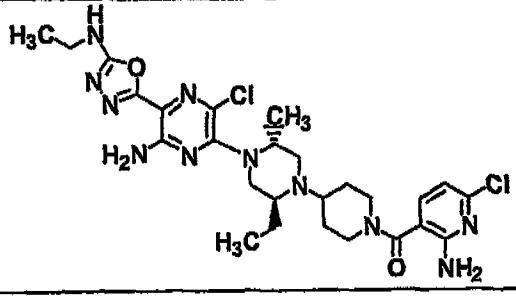
Compound Number	STRUCTURE	IC50
55		A
56		A
57		A
58		A
59		A
60		A

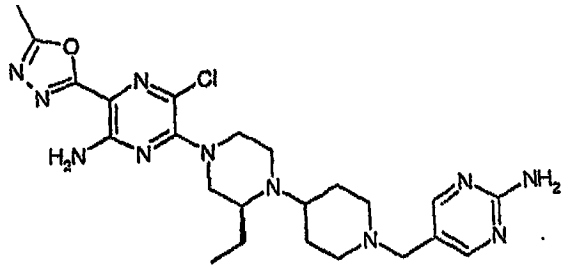
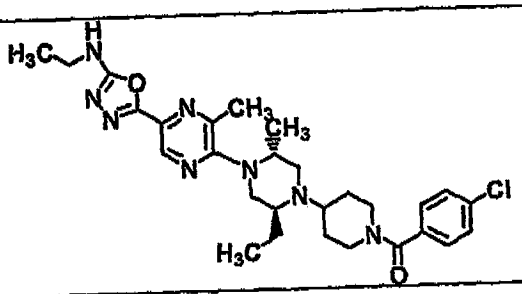
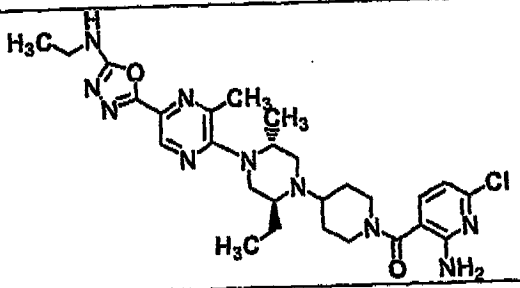
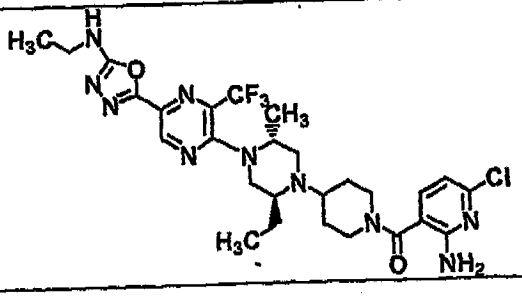
Compound Number	STRUCTURE	IC50
61		A
62		A
63		A
64		A
65		A
66		A

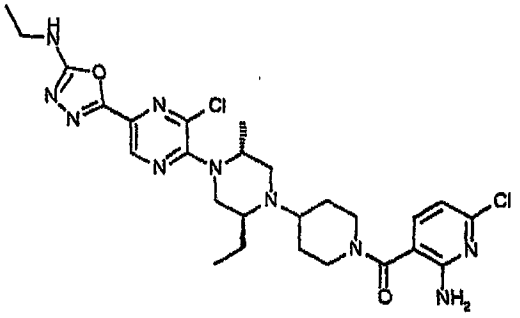
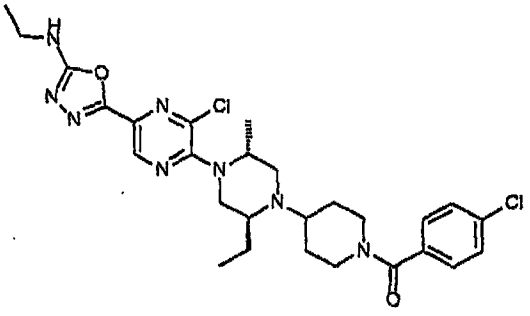
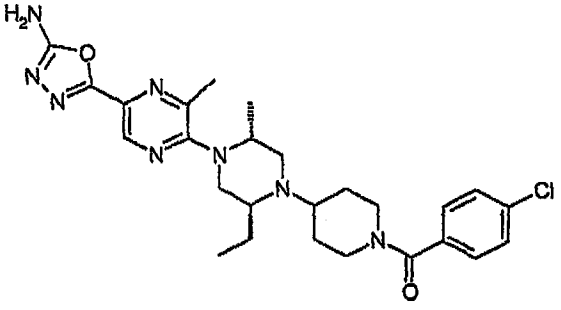
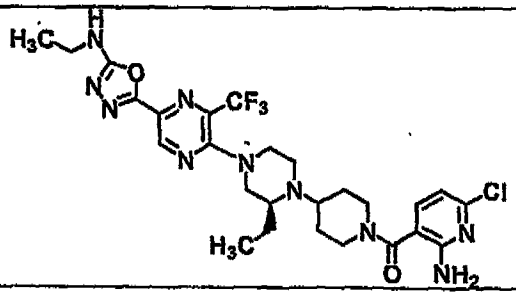
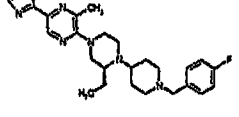
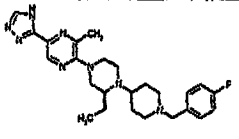
Compound Number	STRUCTURE	IC50
67		A
68		A
69		A
70		A
71		A
72		A
73		B

Compound Number	STRUCTURE	IC50
74		B
75		B
76		B
77		B
78		B
79		C
80		C

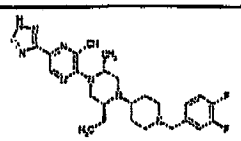
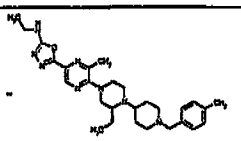
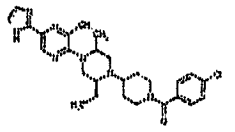
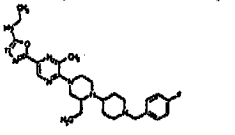
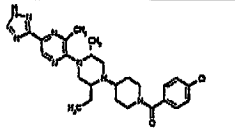
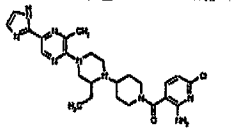
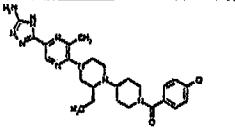
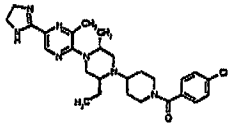
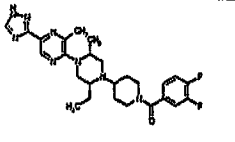
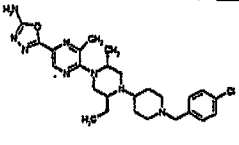
Compound Number	STRUCTURE	IC50
81		C
82		C
83		C
84		C
85		C
86		C

Compound Number	STRUCTURE	IC50
87		C
88		C
89		C
90		C
91		C
92		C
93		A

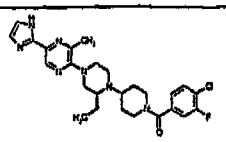
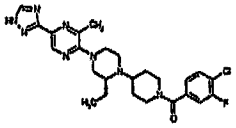
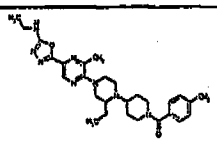
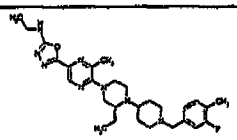
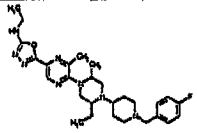
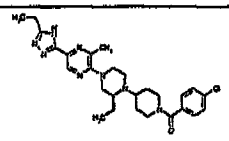
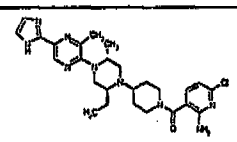
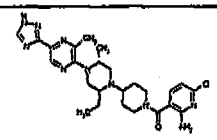
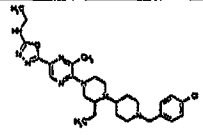
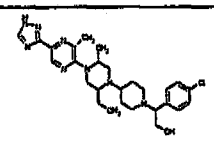
Compound Number	STRUCTURE	IC50
95		C
96		A
97		A
98		A

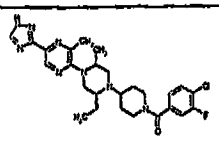
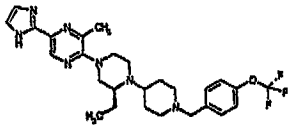
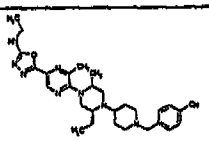
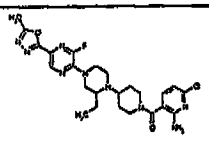
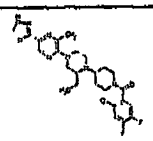
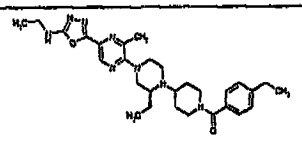
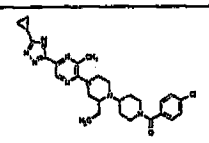
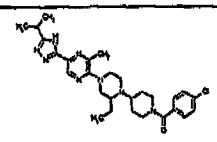
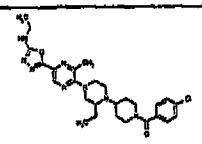
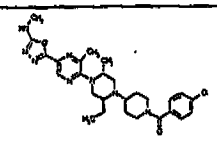
Compound Number	STRUCTURE	IC50
100		A
101		A
102		A
103		A
104		A
105		A

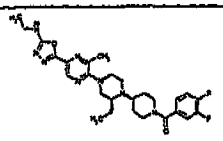
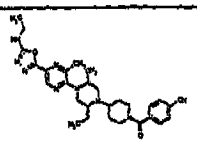
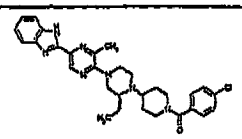
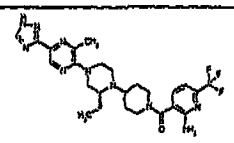
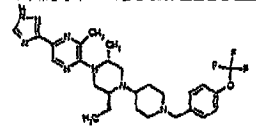
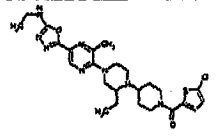
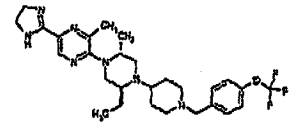
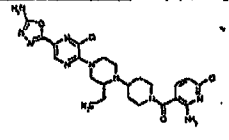
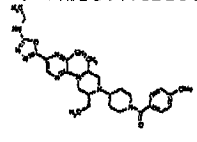
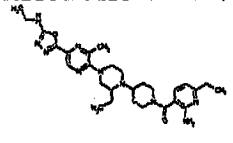
91
90

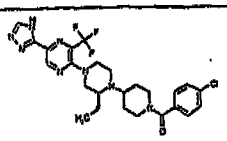
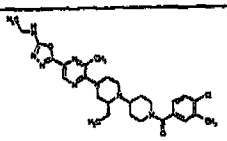
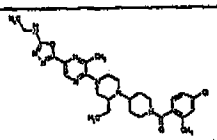
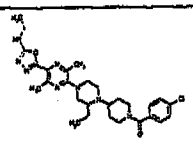
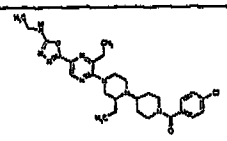
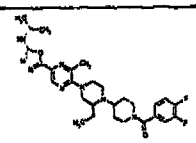
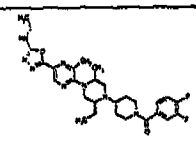
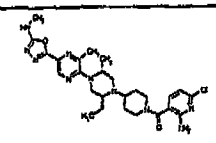
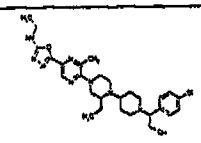
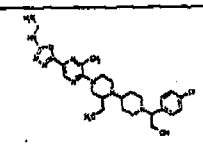
114		A
115		A
116		A
117		A
118		B
119		A
120		A
121		A
122		B
123		A

92

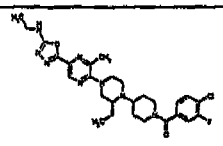
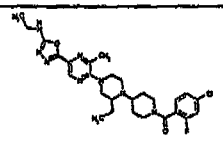
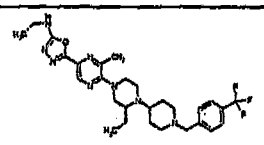
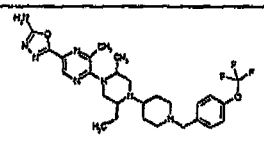
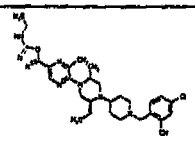
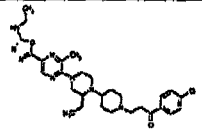
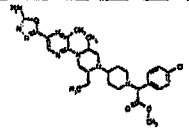
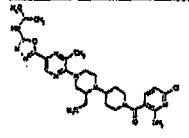
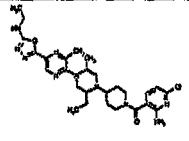
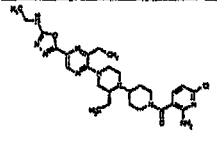
124		A
125		A
126		A
127		A
128		A
129		A
130		A
131		A
132		A
133		A

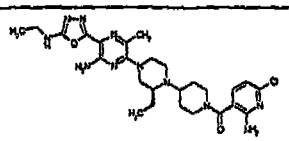
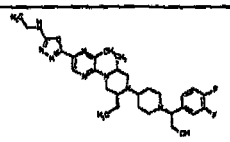
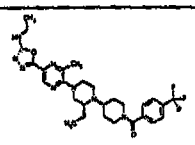
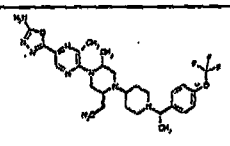
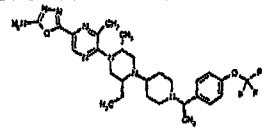
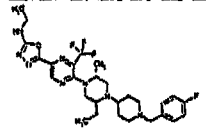
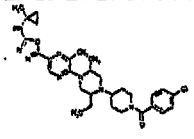
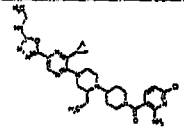
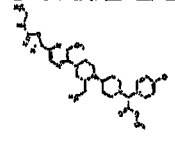
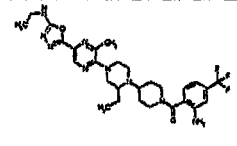
134		A
135		A
136		A
137		B
138		B
139		B
140		A
141		B
142		A
143		A

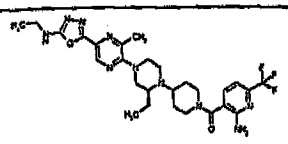
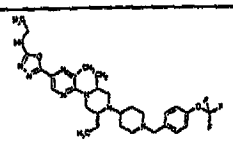
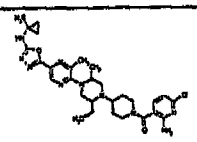
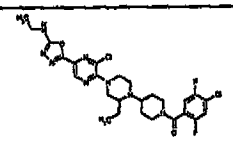
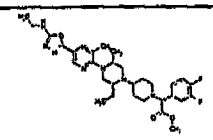
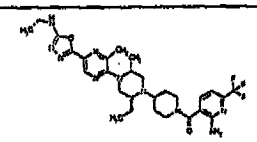
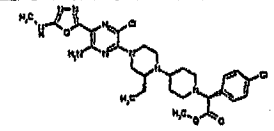
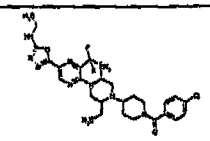
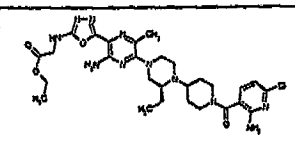
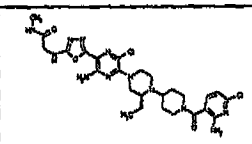
144		A
145		B
146		A
147		B
148		A
149		A
150		A
151		A
152		B
153		B

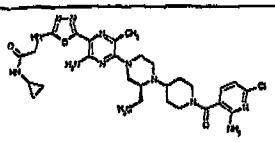
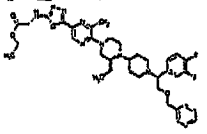
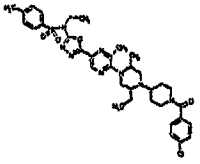
154		A
155		A
156		A
157		A
158		A
159		A
160		A
161		A
162		A
163		A

96
95

164		A
165		A
166		A
167		A
168		A
169		A
170		B
171		A
172		A
173		A

174		A
175		A
176		A
177		A
178		A
179		A
180		A
181		B
182		A
183		A

184		A
185		A
186		A
187		A
188		A
189		A
190		A
191		A
192		A
193		A

194		A
195		B
196		B

In yet another aspect, the compound according to Formula 1 is in purified form.

In another embodiment, this invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof in combination with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

In still another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition of Formula 1, further comprising at least one additional agent, drug, medicament, antibody and/or inhibitor for treating a CXCR3 chemokine receptor mediated disease.

When administering a combination therapy to a patient in need of such administration, the therapeutic agents in the combination, or a pharmaceutical composition or compositions comprising the therapeutic agents, may be administered in any order such as, for example, sequentially, concurrently, together, simultaneously and the like. The amounts of the various actives in such combination therapy may be different amounts (different dosage amounts) or same amounts (same dosage amounts). Thus, for non-limiting illustration purposes, a compound of Formula III and an additional therapeutic agent may be present in fixed amounts (dosage amounts) in a single dosage unit (e.g., a capsule, a tablet and the like). A commercial example of such single dosage unit containing fixed amounts of two different active compounds is VYTORIN® (available from Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jersey).

In yet another embodiment, the present invention discloses methods for preparing pharmaceutical compositions comprising the inventive heterocyclic substituted piperazine compounds of Formula 1 as an active ingredient. In the pharmaceutical compositions and methods of the present invention, the active ingredients will typically be administered in admixture with suitable carrier materials suitably selected with respect to the intended form of administration, i.e. oral tablets, capsules (either solid-filled, semi-solid filled or liquid filled), powders for constitution, oral gels, elixirs, dispersible granules, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of tablets or capsules, the active drug component may be combined with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, talc, mannitol, ethyl alcohol (liquid forms) and the like. Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent inventive composition. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol and waxes. Among the lubricants there may be mentioned for use in these dosage forms, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum and the like. Sweetening and flavoring agents and preservatives may also be included where appropriate. Some of the terms noted above, namely disintegrants, diluents, lubricants, binders and the like, are discussed in more detail below.

Additionally, the compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize the therapeutic effects, i.e. anti-inflammatory activity and the like. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or

capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injections or addition of sweeteners and pacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier such as inert compressed gas, e.g. nitrogen.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides such as cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein by stirring or similar mixing. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions may take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active components, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of the inventive active composition in a unit dose of preparation may be generally varied or adjusted from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams, preferably from about 1.0 to about 950 milligrams, more preferably from about 1.0 to about 500 milligrams, and typically from about 1 to about 250 milligrams, according to the particular application. The actual dosage employed may be varied depending upon the patient's age,

sex, weight and severity of the condition being treated. Such techniques are well known to those skilled in the art.

Generally, the human oral dosage form containing the active ingredients can be administered 1 or 2 times per day. The amount and frequency of the administration will be regulated according to the judgment of the attending clinician. A generally recommended daily dosage regimen for oral administration may range from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams per day, in single or divided doses.

Some useful terms are described below:

Capsule - refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing compositions comprising the active ingredients. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers and preservatives.

Tablet- refers to a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

Oral gels- refers to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

Powders for constitution - refers to powder blends containing the active ingredients and suitable diluents which can be suspended in water or juices.

Diluent - refers to substances that usually make up the major portion of the composition or dosage form. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol and sorbitol; starches derived from wheat, corn, rice and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10 to about 90% by weight of the total composition, preferably from about 25 to about 75%, more preferably from about 30 to about 60% by weight, even more preferably from about 12 to about 60%.

Disintegrants - refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Suitable disintegrants include starches; "cold water soluble" modified starches such as

sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures. The amount of disintegrant in the composition can range from about 2 to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to about 10% by weight.

Binders - refers to substances that bind or "glue" powders together and make them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the formulation. Binders add cohesive strength already available in the diluent or bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice and potato; natural gums such as acacia, gelatin and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 2 to about 20% by weight of the composition, more preferably from about 3 to about 10% by weight, even more preferably from about 3 to about 6% by weight.

Lubricant - refers to a substance added to the dosage form to enable the tablet, granules, etc. after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols and d'l-leucine. Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5 to about 2%, more preferably from about 0.3 to about 1.5% by weight.

Glidents - materials that prevent caking and improve the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidents include silicon dioxide and talc. The amount of glident in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5 to about 2% by weight.

Coloring agents - excipients that provide coloration to the composition or the dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary from about 0.1 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.1 to about 1%.

Bioavailability - refers to the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control.

Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures. Conventional methods for making other forms for administration such as, for example, capsules, suppositories and the like are also well known.

It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, variations and alterations to the present disclosure, both to materials and methods, may be practiced. Such modifications, variations and alterations are intended to be within the spirit and scope of the present invention.

As stated earlier, the invention includes tautomers, enantiomers and other stereoisomers of the compounds also. Thus, as one skilled in the art knows, certain imidazole compounds may exist in tautomeric forms. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention. Certain compounds of the present invention may exist in multiple crystalline forms or amorphous forms. All physical forms of the current invention are contemplated.

Compounds of this invention which contain unnatural proportions of atomic isotopes (i.e. "radiolabeled compounds") whether their use is therapeutic, diagnostic or as a research reagent are contemplated under this invention.

Another embodiment of the invention discloses the use of the pharmaceutical compositions disclosed above for treatment of diseases of a CXCR3 chemokine receptor mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

In another embodiment, the method is directed to administering to the patient (a) an effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one additional agent, drug, medicament, antibody and/or inhibitor for treating a CXCR3 chemokine receptor mediated disease, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, at least one compound of Formula 1 binds to a CXCR3 receptor.

The method can further comprise administering: (a) a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group consisting of: disease modifying antirheumatic drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 selective inhibitors; COX-1 inhibitors; immunosuppressives (such as cyclosporins and methotrexate); steroids (including corticosteroids such as glucorticoids); PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, TNF-α-convertase (TACE) inhibitors, MMP inhibitors, cytokine inhibitors, glucocorticoids, other chemokine inhibitors such as CCR2 and CCR5, CB2-selective inhibitors, p38 inhibitors, biological response modifiers; anti-inflammatory agents and therapeutics. The disease can be an inflammatory disease (e.g., psoriasis, inflammatory bowel disease)

Another embodiment of this invention is directed to a method of inhibiting or blocking T-cell mediated chemotaxis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating inflammatory bowel disease (such Crohn's disease, ulcerative colitis) in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating inflammatory bowel disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, sulfapyridine, anti-TNF compounds, anti-IL-12 compounds, corticosteroids, glucocorticoids, T-cell receptor directed therapies (such as anti-CD3 antibodies), immunosuppresives, methotrexate, azathioprine, and 6-mercaptopurines.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing graft rejection in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Another embodiment of this invention is directed to a method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: cyclosporine A, FK-506, FTY720, beta-interferon, rapamycin, mycophenolate, prednisolone, azathioprine, cyclophosphamide and an antilymphocyte globulin.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: beta-interferon, glatiramer acetate, corticosteroids, glucocorticoids, methotrexate,

azothioprine, mitoxantrone, VLA-4 inhibitors, FTY720, anti-IL-12 inhibitors, and CB2-selective inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: methotrexate, cyclosporin, leflunomide, sulfasalazine, corticosteroids, β-methasone, β-interferon, glatiramer acetate, prednisone, etonercept, and infliximab.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: non-steroidal anti-inflammatory agents, COX-2 inhibitors, COX-1 inhibitors, immunosuppressives, cyclosporine, methotrexate, steroids, PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, MMP inhibitors, corticosteroids, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, caspase (ICE) inhibitors and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, steroids, corticosteroids, anti-TNF-α compounds, anti-IL compounds, anti-IL-23 compounds, vitamin A and D compounds and fumarates.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating ophthalmic inflammation (including, for e.g., uveitis, posterior segment intraocular inflammation, Sjogren's syndrome) or dry eye in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a

therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, FK506, steroids, corticosteroids, and anti-TNF-*α* compounds.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating a disease selected from the group consisting of: inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation (including e.g., uveitis, posterior segment intraocular inflammation, and Sjogren's syndrome), tuberculoid leprosy and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating a disease selected from the group consisting of inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses and tuberculoid leprosy, ophthalmic inflammation, type I diabetes, viral meningitis and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of (a) at least one compound according to Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group consisting of: disease modifying antirheumatic drugs; nonsteroidal antiinflammatory drugs; COX-2 selective inhibitors; COX-1 inhibitors; immunosuppressives; steroids; PDE IV inhibitors, anti-TNF-*α* compounds, MMP inhibitors, corticosteroids, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, biological response modifiers; anti-inflammatory agents and therapeutics.

Another embodiment of the invention discloses a method of making the substituted pyrazine compounds, disclosed above.

109

Unless otherwise stated, the following abbreviations have the stated meanings in the Examples below:

DBU= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DBN= 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene

EDCI= 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

HATU= O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HOBT= 1-hydroxybenzotriazole

DCC= dicyclohexylcarbodiimide

Dibal-H= diisobutylaluminum hydride

LAH= lithium aluminum hydride

$NaBH(OAc)_3$= sodium triacetoxyborohydride

$NaBH_4$= sodium borohydride

$NaBH_3CN$= sodium cyanoborohydride

NBS = N-Bromosuccinamide

NCS = N-Chlorosuccinamide

LDA= lithium diisopropylamide

p-TsOH= p-toluenesulfonic acid

m-CPBA= m-Chloroperbenzoic acid

TMAD= N,N,N',N'-tetramethylazodicarboxamide

CSA= camphorsulfonic acid

NaHMDS= sodium hexamethyl disilylazide

HRMS= High Resolution Mass Spectrometry

HPLC= High Performance Liquid Chromatography

LRMS= Low Resolution Mass Spectrometry

nM= nanomolar

KI= Dissociation Constant for substrate/receptor complex

pA2= $-\log EC_{50}$, as defined by J. Hey, *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), Vol. 294, 329-335.

Ci/mmol= Curie/mmol (a measure of specific activity)

Tr= Triphenylmethyl

Tris= Tris (hydroxymethyl)aminomethane

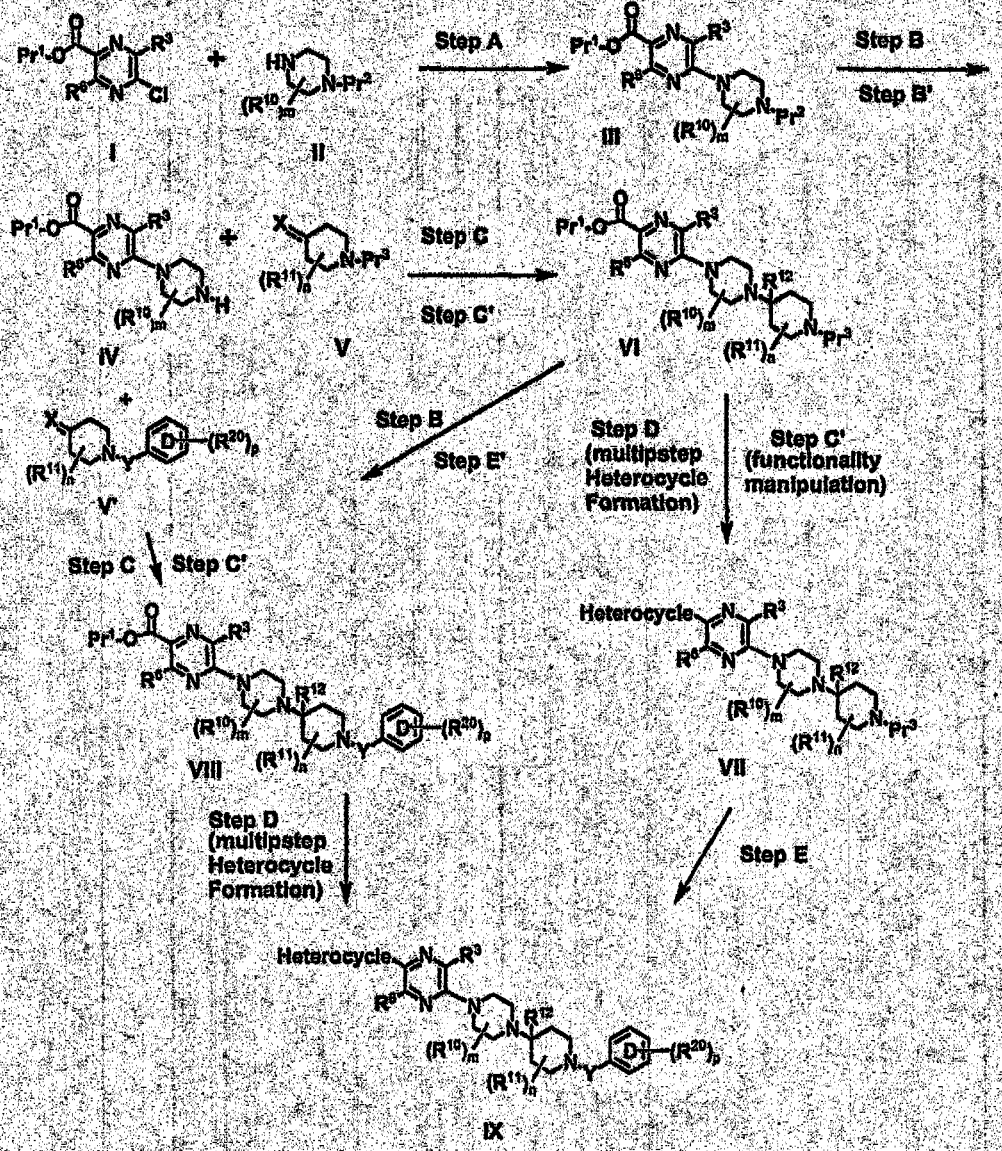
GENERAL SYNTHESIS

110
2004

Compounds of the present invention can be prepared by a number of ways evident to one skilled in the art. Preferred methods include, but are not limited to, the general synthetic procedures described herein. One skilled in the art will recognize that one route will be optimal depending on the choice of appendage substituents. Additionally, one skilled in the art will recognize that in some cases the order of steps has to be controlled to avoid functional group incompatibilities. One skilled in the art will recognize that a more convergent route (i.e. non-linear or preassembly of certain portions of the molecule) is a more efficient method of assembly of the target compounds. Two such methods for the preparation of compounds of Formula 1 where variables [R^3, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20}, Y, m, n, and p] are as defined above, are shown in Scheme 1. Pr^1 and Pr^2 are protecting groups exemplified below.

The thus prepared compounds may be analyzed for their composition and purity as well as characterized by standard analytical techniques such as, for example, elemental analysis, NMR, mass spectroscopy, and IR spectra.

Scheme 1.



The starting material and reagents used in preparing compounds described are either available from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA) and Acros Organics Co. (New Jersey, USA) or were prepared by literature methods known to those skilled in the art.

The preparation of arylpiperazine compounds related to intermediate III has been reported in WO-03037862 (Nippon Shinyaku).

One skilled in the art will recognize that the synthesis of compounds of Formula 1 may require the need for the protection of certain functional groups (i.e. derivatization for the purpose of chemical compatibility with a particular reaction condition). Suitable protecting groups for a carboxylic acid, Pr^1, are methyl, ethyl, isopropyl, or benzyl ester and the like. A suitable protecting group for an amine (Pr^2 and Pr^3) is methyl, benzyl, ethoxyethyl, t-butoxycarbonyl, phthaloyl and the like. All protecting groups can be

112
XTO

appended to and removed by literature methods known to those skilled in the art.

One skilled in the art will recognize that the synthesis of compounds of Formula 1 may require the construction of an amide bond. Methods include but are not limited to the use of a reactive carboxy derivative (e.g. acid halide, or ester at elevated temperatures) or the use of an acid with a coupling reagent (e.g. DECI, DCC, HATU) with an amine at 0°C to 100°C. Suitable solvents for the reaction are halogenated hydrocarbons, ethereal solvents, dimethylformamide and the like. The reaction may be conducted under pressure or in a sealed vessel.

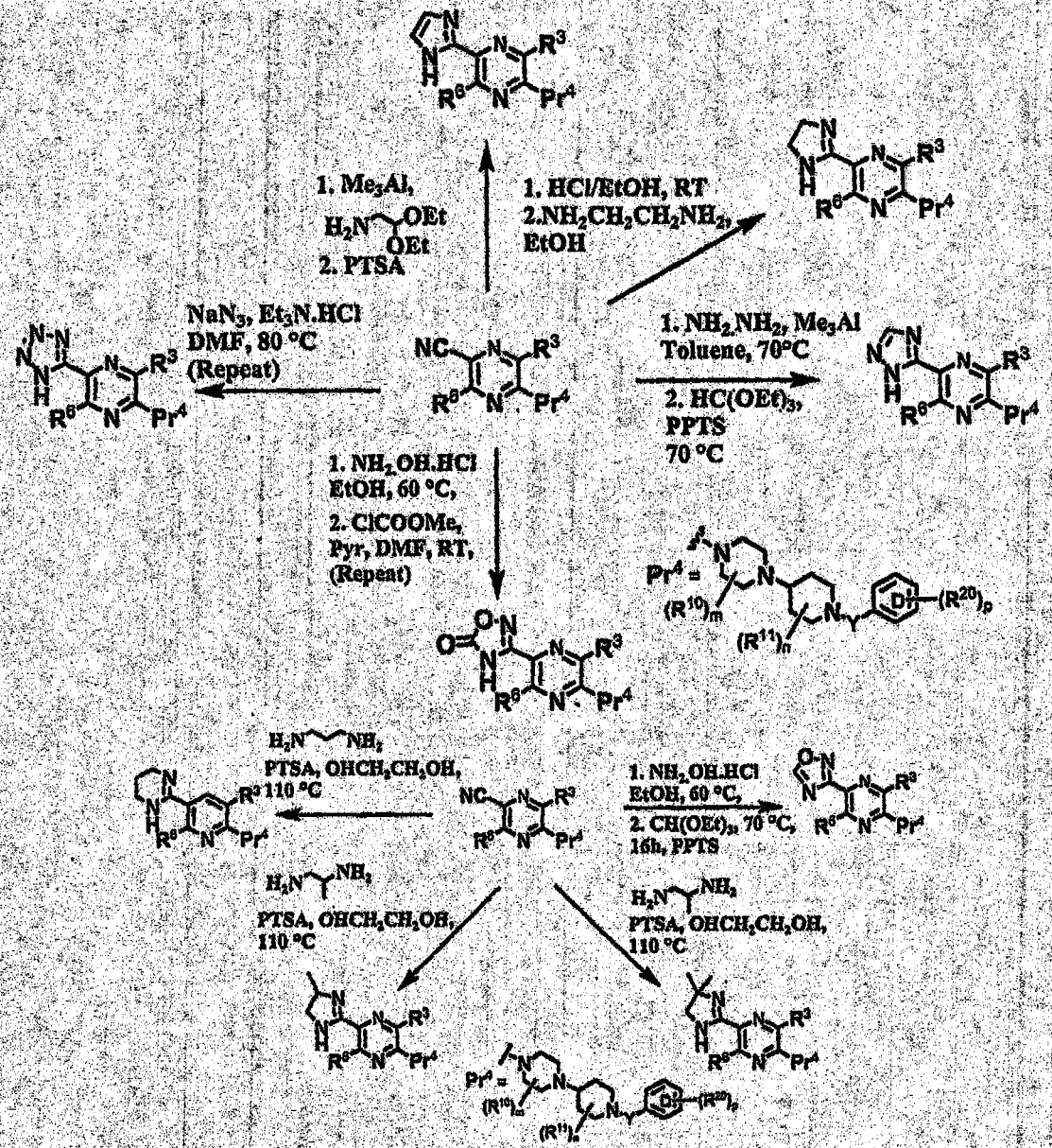
One skilled in the art will recognize that the synthesis of compounds of Formula 1 may require the construction of an amine bond. One such method is but not limited to the reaction of a primary or secondary amine with a reactive carbonyl (e.g. aldehyde or ketone) under reductive amination conditions. Suitable reducing reagents of the intermediate imine are sodium borohydride, sodium triacetoxyborohydride and the like at 0°C to 100°C. Suitable solvents for the reaction are halogenated hydrocarbons, ethereal solvents, dimethylformamide and the like. Another such method is for example the reaction of a primary or secondary amine with a reactive alkylating agent such as an alkyl halide, benzyl halide, mesylate, tosylate and the like. Suitable solvents for the reaction are halogenated hydrocarbons, ethereal solvents, dimethylformamide and the like. The reaction may be conducted under pressure or in a sealed vessel at 0°C to 100°C.

One skilled in the art will recognize that the synthesis of compounds of Formula 1 may require the reduction of a reducible functional group. Suitable reducing reagents include sodium borohydride, lithium aluminum hydride, diborane and the like at -20°C to 100°C. Suitable solvents for the reaction are halogenated hydrocarbons, ethereal solvents, dimethylformamide and the like.

One skilled in the art will recognize that the synthesis of compounds of Formula 1 may require the oxidation of a functional group. Suitable oxidizing reagents include oxygen, hydrogen peroxide, m-chloroperoxybenzoic acid

and the like at -20°C to 100°C. Suitable solvents for the reaction are halogenated hydrocarbons, ethereal solvents, water and the like.

One skilled in the art will note that compounds of Formula 1 require the construction of a heterocyclic ring. Numerous reviews of methodology for the construction of specific heterocyclic systems are in the open literature. In addition to the open literature, monographs and compendiums such as *Comprehensive Heterocyclic Synthesis* (Pergamon Press) are available. Shown below is in one such general scheme for the title compounds through a common intermediate.



The starting materials and the intermediates of a reaction may be isolated and purified if desired using conventional techniques, including but

not limited to filtration, distillation, crystallization, chromatography and the like. Such materials can be characterized using conventional means, including physical constants and spectral data.

General Description of Methods

Step A. Amination of a 2-halo Pyrazine

A suitably protected 2-halo Pyrazine of structure **I** is reacted with a piperazine of structure **II** to form a compound of general structure **III**. Preferably the reaction is carried out in a solvent such as dioxane or DMF in the presence of a base such as potassium carbonate or cesium carbonate. Additional catalysts such as palladium acetate may be added. Alternatively, other leaving groups may replace the chlorine (O-mesyl, Br etc.) or a group capable of activation under the reaction conditions (H, OH, etc.) may be used. The reaction may require heating to a temperature of 35 to 150°C.

Step B.

Optionally, if the product of step A is an unprotected piperazine of structure **III**, protection may be required.

Optionally, if the product of step A or Step C is a protected piperazine of structure **III** or **VI**, deprotection is required. When Pr^2 or Pr^3 is benzyl or substituted benzyl deprotection can be effected by reaction under a pressure of hydrogen gas in the presence of a catalyst such as palladium. When Pr^2 or Pr^3 is ethoxyethyl deprotection can be effected by reaction with trimethylsilyl iodide. When Pr^2 or Pr^3 is t-butoxycarbonyl deprotection can be effected with a strong acid such as trifluoroacetic acid.

Step B'

Optionally, functional group introduction such as ring halogenation with chlorine, bromine, NCS, or NBS can be accomplished. Optionally, functional group manipulation (such as reduction, hydrolysis, alkylation) can be accomplished or if R^3 = halogen, reaction with an organometallic coupling reagent can accomplished. Optionally, selective protection of a functional group may be required before or after other functional group manipulations.

Step C.

A piperazine of structure **IV** is reacted with a compound of structure **V** or **V'** in the presence of a reducing agent to form a compound of structure **VI** or **VIII** where R^{12} is a cyanide residue. Typical conditions are the reaction of

an equi-molar quantity of a piperazine of structure **IV** and a ketone of structure **V** or **V'** in the presence of titanium isopropoxide in a halogenated solvent such as methylene chloride for 1-48 hours. Subsequent addition of a cyanide source such as dimethylaluminum cyanide affords a compound of structure **VI** or **VIII** where R^{12} is a cyanide residue.

Step C'

Optionally, functional group introduction such as ring halogenation with chlorine, bromine, NCS, or NBS can be accomplished. Optionally, functional group manipulation (such as reduction, hydrolysis, alkylation) can be accomplished or if R^3= halogen, reaction with an organometallic coupling reagent can accomplished.

Step D

Formation of the heterocyclic ring can be accomplished in a single step or require a multi-step reaction sequence. References to such procedures are described above.

Steps E and E'

A secondary piperidine of (deprotected form of structure **VI** or **VII**) is either alkylated or acylated to provide compounds of structure **VIII** or **IX**. General methods for such alkyations and acylations are described above and are well known to those skilled in the art.

Compounds of Formula **1** can be prepared by the general methods outlined in Scheme 1. Syntheses of the specifically exemplified compounds were prepared as described in detailed below. The following EXAMPLES are being provided to further illustrate the present invention. They are for illustrative purposes only; the scope of the invention is not to be considered limited in any way thereby.

Examples

The following Preparative Examples are intended to illustrate, but not to limit, the scope of the invention.

PREPARATIVE EXAMPLES

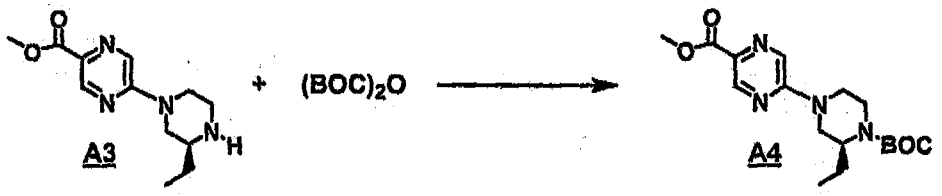
Preparative Example 1.



A1 A2 A3

A round bottomed flask was charged with methyl 2-chloropyrazine-5-carboxylate (Lonza, 25.9 g, 145 mmol), 2-S-ethyl piperazine (prepared as per Williams et al J. Med. Chem **1996**, 39, 1345, 85% active, 28.0 g, 208 mmol), cesium carbonate (Aldrich, 110 g, 338 mmol) and 1,4 dioxane (400 ml). The resulting suspension was stirred at room temperature for 18 hours and then filtered. The solid was washed with ethyl acetate (3X400 ml). The combined organic solutions were concentrated on a rotary evaporator to remove the solvent. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 5% to 10% methanol in dichloromethane as an eluent to provide **A3** as a white solid (28.0 g, 77%).

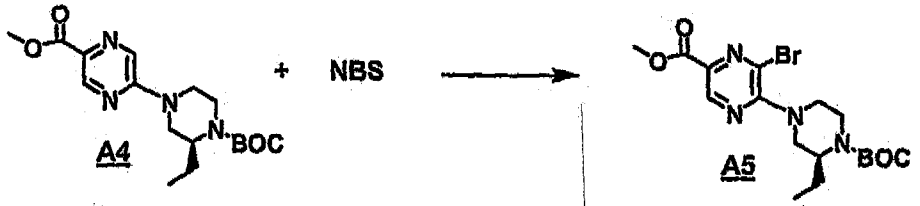
Preparative Example 2.



A3 A4

The starting materials **A3** (28.0 g, 112 mmol), di-tert-butyl dicarbonate (24.5 g, 112 mmol), and dichloromethane (200 ml) were added to a 1000 ml flask. The resulting solution was stirred at room temperature for 20 hours, treated with 1.0 M aqueous NaOH solution (300 ml), and extracted with dichloromethane (3X200ml). The combined dichloromethane solutions were dried over sodium sulfate, concentrated on a rotary evaporator to remove the solvent. The residue was dried on house vacuum to afford **A4** as a gel (42 g) which was used for the next reaction without further purification.

Preparative Example 3.

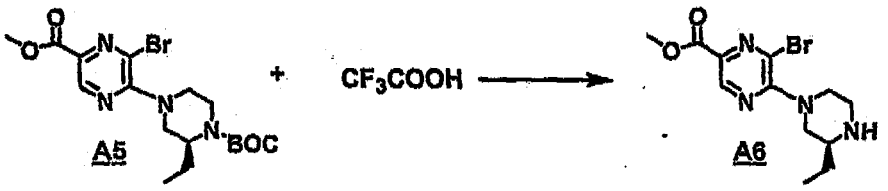


A4 A5

The compound **A4** (crude, 42 g) and DMF (300 ml) were charged in a 1000 ml flask. To the stirring solution, NBS (32.0 g, 180 mmol) was added

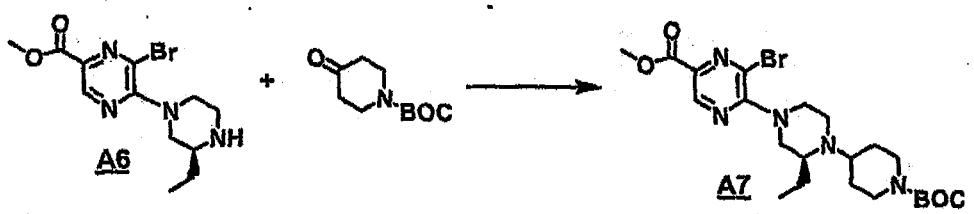
slowly at room temperature. The resulting solution was maintained at the same temperature with stirring for 17 hours, treated with saturated sodium sulfite (200 ml), diluted with ethyl acetate, and separated. The organic layer was washed with water (2X300ml), dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel using 3% methanol in dichloromethane afforded **A5** as an orange gel (47g, 98% for 2 steps).

Preparative Example 4.



A round bottomed flask was charged with **A5** (49.8 g, 116 mmol), trifluoroacetic acid (Acros, 100 ml), and dichloromethane (Aldrich, 100 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 4.5 hours and concentrated to remove the acid. The residue was treated with solid potassium carbonate (35 g), water (100 ml) and 1.0 M NaOH solution at 0°C. The mixture was extracted with dichloromethane (4X300 ml) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dried on house vacuum to provide **A6** as a brown oil (36.20 g) which was used for the next reaction without purification.

Preparative Example 5.

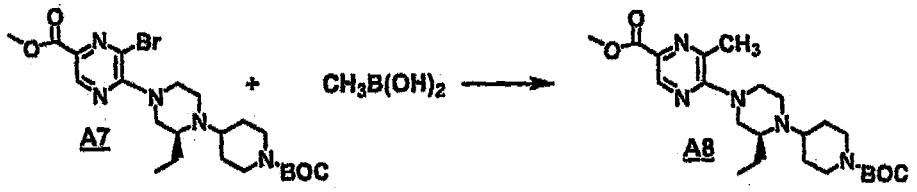


A round-bottomed flask was charged with **A6** (36.0 g, 110 mmol), N-Boc piperidine-4-one (70.0 g, 351 mmol), and 1,2-dichloroethane (600 ml). The reducing reagent $NaB(OAc)_3H$ (70.0 g, 330 mmol) was added slowly with stirring. The resulting suspension was stirred at room temperature for 3 days before it was treated with 1.0 M sodium hydroxide (800 ml) solution. The mixture was separated and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x500 ml). The combined organic solutions were dried on

118
117

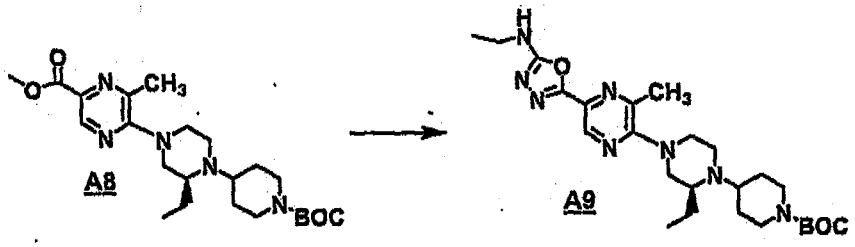
sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 20% ethyl acetate in hexanes and 2% methanol in dichloromethane as an eluent to provide **A7** as a red gel (38.0 g, 68%).

Preparative Example 6.



A round-bottomed flask was charged with **A7** (10.87 g, 21.21 mmol), methylboronic acid (Aldrich, 3.82 g, 63.82 mmol), potassium carbonate (Aldrich, 15.0 g, 109 mmol), and DMF (100 ml). The resulting suspension was degassed for 30 min via bubbling nitrogen prior to the addition of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (Aldrich, 1.5 g, 2.1 mmol). The reaction mixture was maintained at 85°C for 20 hours with stirring, cooled to room temperature, and filtered. The filtrate was diluted with ethyl acetate (800 ml), washed with water (4X300 ml), dried on sodium sulfate, and concentrated on rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 2% methanol in dichloromethane as an eluent to afford **A8** as a red gel (5.95 g, 62%).

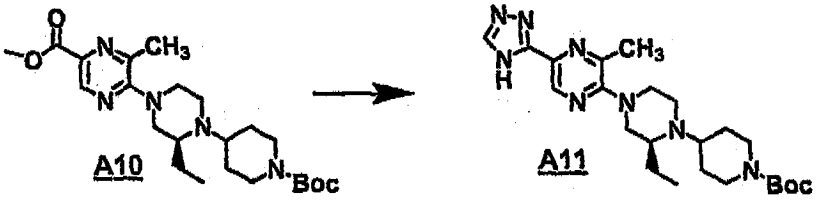
Preparative Example 7.



A pressure vessel was charged with **A8** (4.23 g, 8.86 mmol), hydrazine (2.83 g, 88.6 mmol), and ethanol (45 ml). The resulting solution was heated to 70°C for 2 hours, cooled to room temperature, and concentrated on rotary evaporator to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried on sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was dissolved in dichloromethane (20 ml) and treated with ethyl isocyanate (0.92 g, 12.9 mmol). The resulting reaction solution was stirred at room temperature for 3.5

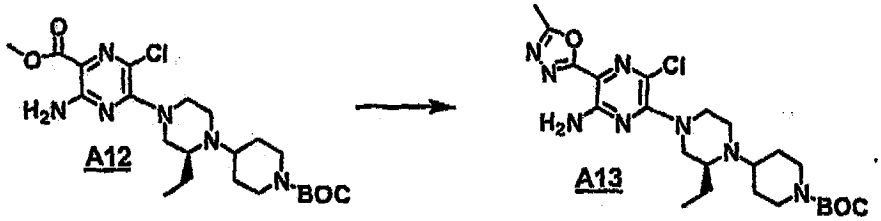
hours prior to the additions of 4-dimethylaminopyridine (0.25 g, 2.05 mmol), triethylamine (6.0 ml, 43 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.97 g, 10.4 mmol) at room temperature. The reaction was maintained at room temperature with stirring for 20 hours, diluted with dichloromethane (600 ml). The solution was washed with water (300 ml) and brine (200 ml), dried on sodium sulfate, and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flask chromatography on silica gel using 3% to 5% methanol in dichloromethane to provide **A9** as a yellow oil (2.62g, 60%). M+H = 501.

Preparative Example 8.



A pressure vessel was charged with ester intermediate **A10** (0.083 g, 0.185 mmol) and a solution of ammonia in 1,4-dioxane (10 ml of 0.5 M, 5 mmol). The solution was heated to 100°C for 12 hours and cooled to room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was charged in another pressure vessel and treated with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (2 mL). The reaction vessel was sealed and heated at 110^{0}C for 2.5 hours. The solvent was evaporated and the brown solid was dissolved in acetic acid (2 mL) in a pressure vessel. To the vessel was added hydrazine monohydrate (0.3 mL, 6.2 mmol), and the sealed reaction vessel was heated at 90^{0}C for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the product was purified by reverse phase preparative HPLC to yield intermediate **A11** as a TFA salt (0.093 g, 88%). MS, M+H = 457.

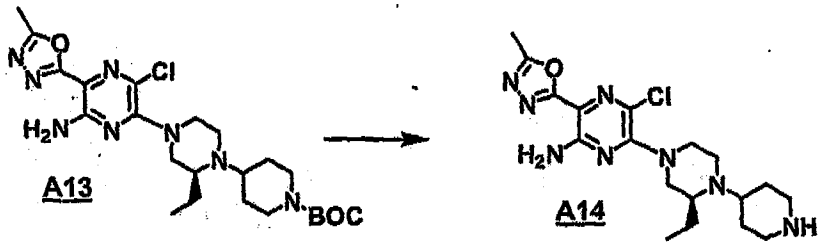
Preparative Example 9.



A pressure vessel was charged with **A12** (2.0 g, 4.14 mmol), hydrazine (1.6 g, 52.3 mmol), and ethanol (40 ml). The resulting solution was heated to 100°C for 20 hours, cooled to room temperature, and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by flash chromatography on silica gel

using 2-7% methanol in dichloromethane as the eluent to afford a yellow oil (1.91 g, 95%). This product was dissolved in dichloromethane (20 ml), treated with acetic anhydride (0.525 g, 5.14 mmol) and triethylamine (0.80 g, 7.9 mmol) at 0°C. The reaction solution was stirred at 0°C for 4 hours and warmed to room temperature, diluted with dichloromethane, and poured into saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (3X100 ml). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated on rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 2 % to 10 % methanol in dichloromethane to deliver a yellow oil (1.89 g, 91%). This compound was dissolved in dichloromethane (5 ml), treated with *p*-toluenesulfonyl chloride (0.756 g, 3.96 mmol) and triethylamine (2.18 g, 21.6 mmol) at room temperature. The resulting solution was maintained at that temperature for 20 hours, diluted with dichloromethane (200 ml) and poured into water (200 ml). The aqueous layer was separated and extracted. The combined organic solutions were washed with brine, dried on sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 1% to 5 % methanol in dichloromethane to provide **A13** as a yellow oil (1.45 g, 79 %). M+H = 507.

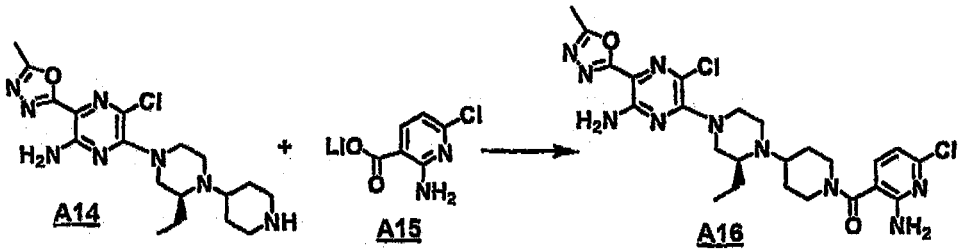
Preparative Example 10.



A round-bottomed flask was charged with **A13** (1.45 g, 2.86 mmol), trifluoroacetic acid (23 g, 202 mmol), and dichloromethane (15 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 5 hours and concentrated under reduced pressure. The dried residue in a flask was treated with sodium carbonate (8 g), 1.0 M NaOH (10 ml), and water (10 ml). After 10 minutes stirring, the mixture was extracted with dichloromethane (3x100 ml). The combined organic solutions were dried over sodium sulfate

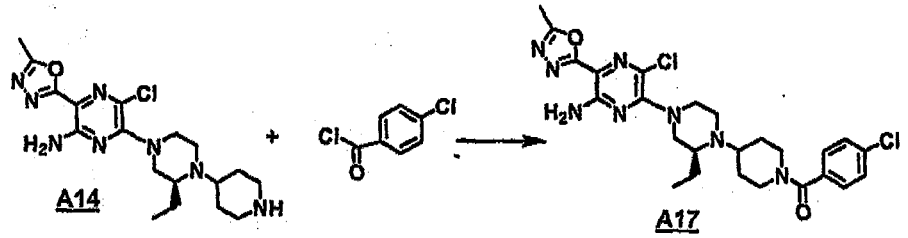
and concentrated. The residue was dried on house vacuum to afford **A14** as a yellow gel (0.85 g, 73%) without further purification.

Preparative Example 11. Preparation of Table 1 Compound No. 23



A round bottomed flask was charged with intermediate **A14** (0.79 g, 1.94 mmol), lithium 2-amino-6-chloronicotinate (0.52 g, 2.91 mmol, *preparation below*), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.11 g, 5.83 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.79 g, 5.83 mmol), N,N-diisopropylethylamine (2.51 g, 19.4 mmol) and DMF (7 ml). The resulting solution was stirred at 70°C. After one day the solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (300 ml), washed with water (4X50 ml), dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (3% to 8% methanol in methylene chloride as the eluent) to provide the title compound **A16** (0.712 g, 65%). M+H = 561.

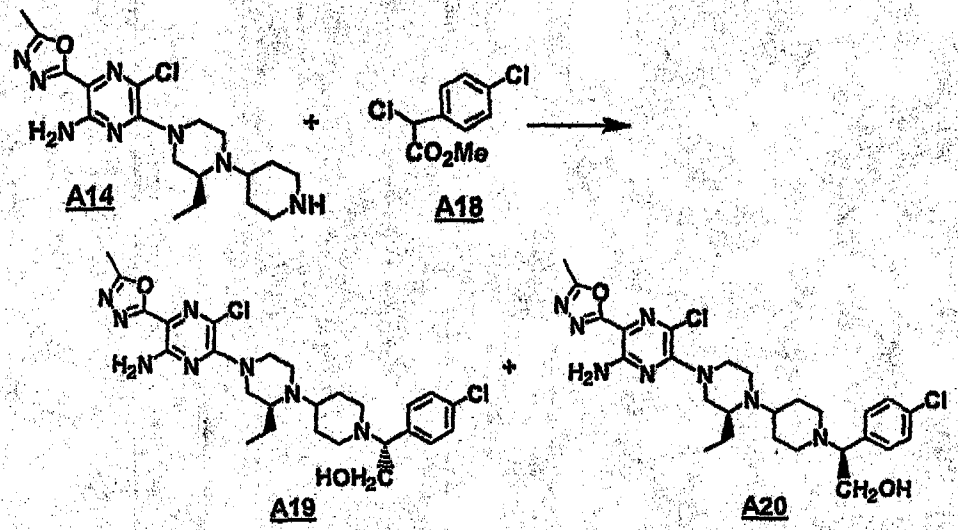
Preparative Example 12. Preparation of Table 1 Compound No. 43



A round bottomed flask was charged with **A14** (429 mg, 1.05 mmol), 4-chlorobenzoyl chloride (0.161 ml, 1.26 mmol), triethylamine (0.293 ml, 2.1 mmol), and dichloromethane (20 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 1.5 hours, diluted with dichloromethane, washed with saturated sodium carbonate, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using 5% methanol in dichloromethane to provide the desired compound **A17** (565 mg, 99%). M+H = 545.

122

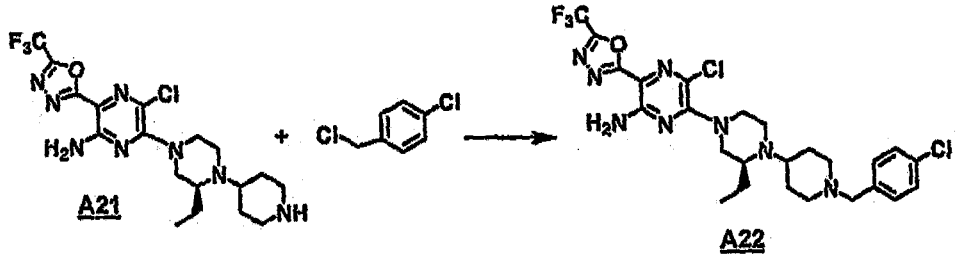
Preparative Example 13. Preparation of Table 1 Compound No. 5 & Compound Example Number 62



A round-bottomed flask was charged with **A14** (142 mg, 1.35 mmol), **A18** (92 mg, 1.42 mmol), triethylamine (0.098 ml, 2.70 mmol), sodium iodide (5.3 mg, 0.035 mmol), and DMF (1.5 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 5 hours, diluted with ethyl acetate, and poured into saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. After concentration, the residue was purified on silica gel preparative TLC to afford two isomers (99mg and 101 mg respectively, 97%). The more polar isomer (44 mg) was dissolved in THF (2 ml) and treated with DIBAL in cyclohexane (0.74 ml of 1.0M, 0.74 mmol) at -15°C. The resulting reaction mixture was maintained at that temperature for 30 min, treated with methanol and saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated. The purification of the residue on silica gel preparative TLC provided **A19** as a yellow solid (31 mg, 76%). M+H = 561. The same procedure from the less polar isomer delivered the desired product **A20** in a 69% yield. The configurations of the benzylic chiral center in **A19** and **A20** were tentatively assigned.

123

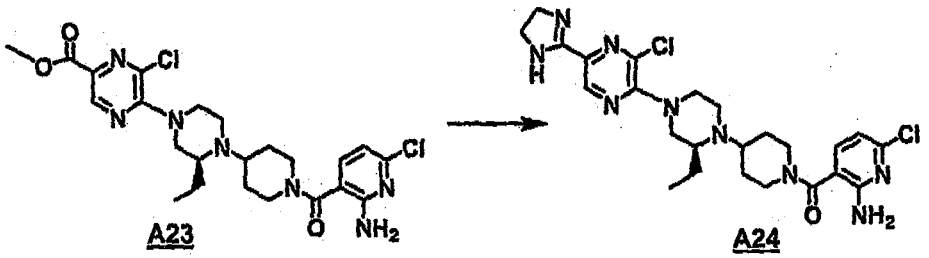
Preparative Example 14. Preparation of Table 1 Compound No. 59



A21 A22

A round-bottomed flask was charged with **A21** (36 mg, impure, ~0.048 mmol), 4-chlorobenzyl chloride (0.012 ml, 0.072 mmol), sodium iodide (11 mg, 0.072 mmol), triethylamine (0.02 ml, 0.14 mmol), and DMF (0.5 ml). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours, diluted with dichloromethane, and treated with saturated sodium sulfate solution. The mixture was extracted with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated on a rotary evaporator. The purification of the residue by silica preparative TLC afforded **A22** as a solid (16.5 mg, 59%). M+H = 585.

Preparative Example 15. Preparation of Table 1 Compound No. 28

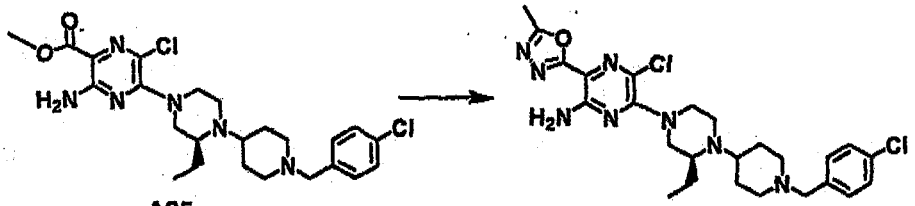


A23 A24

A pressure vessel was charged with intermediate **A23** (19 mg, 0.035 mmol) and a solution of ammonia in 1,4-dioxane (5 ml of 0.5 M, 2.5 mmol). The solution was heated to 100°C for 12 hours and cooled to room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was charged in a round-bottomed flask and treated with dichloromethane (0.5 ml) and pyridine (0.015 ml, 0.18 mmol). The resulting solution was added with trifluoroacetic anhydride (0.016 ml, 0.11 mmol) at 0°C, stirred for 6 hours at 0°C to room temperature, diluted with ethyl acetate, and poured into saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. After concentration, the residue was purified by silica preparative TLC to afford a cyano compound (17 mg, 85%). A round-bottomed flask was charged with toluene (0.5 ml), ethylene diamine (0.02 ml, 0.29 mmol), and a solution of

trimethylaluminum in toluene (0.1 ml 0f 2 M, 0.20 mmol). To this mixture was added a solution of the above cyano compound (17 mg, 0.029 mmol) in toluene (1 ml). The resulting solution was heated to 70°C for 10 hours, cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, and treated with saturated sodium carbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried on sodium sulfate. After concentration, the residue was purified by silica gel preparative TLC (10 % methanol in dichloromethane) to afford **A24** as a solid (5.7 mg, 35%). M+H = 532.

Preparative Example 16. Preparation of Table 1 Compound No. 4

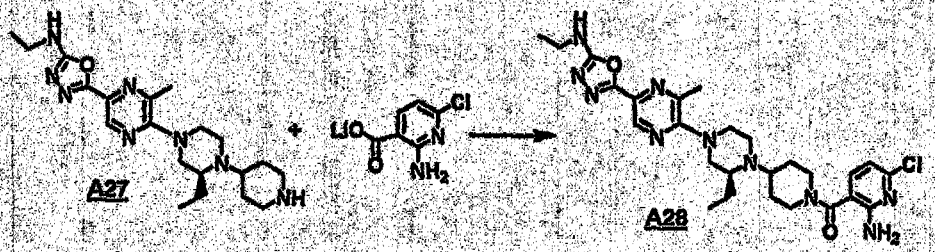


A25 A26

A pressure vessel was charged with **A25** (142 mg, 0.28 mmol), hydrazine (0.04 ml, 1.12 mmol), and ethanol (3 ml). The resulting solution was heated to 100°C for 20 hours, cooled to room temperature, and concentrated to remove the solvent. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 5% to 10% methanol in dichloromethane as the eluent to afford an intermediate (115 mg, 81%). This product (42 mg, 0.082 mmol) was dissolved in dichloromethane (1 ml), treated with acetic anhydride (0.010 ml, 0.11 mmol) and triethylamine (0.027 ml, 0.164 mmol) at 0°C. The reaction solution was stirred at 0°C and warmed to room temperature for 1.5 hours, diluted with dichloromethane, and poured into saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated and the aqueous solution was extracted with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using10% methanol in dichloromethane to deliver an amide (43.2 mg, 96%). This compound (8.7 mg, 0.016 mmol) was dissolved in dichloromethane (0.2 ml), treated with trifluoroacetic anhydride (0.008 ml, 0.045 mmol) and pyridine (0.004 ml, 0.048 mmol) at -10°C. The resulting solution was warmed to room temperature and maintained at that temperature

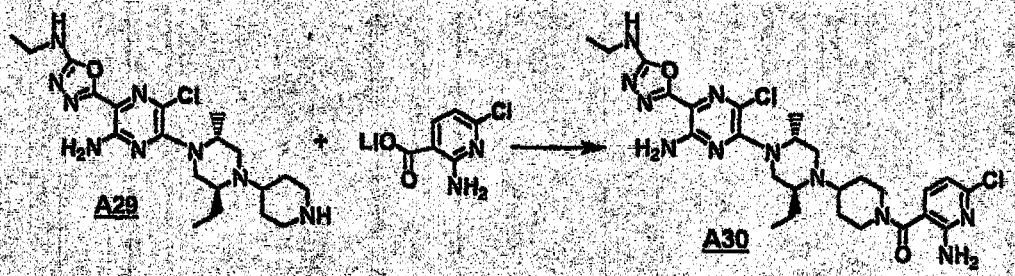
for 20 hours, diluted with dichloromethane (10 ml), and poured into 10% NaOH aqueous solution. The aqueous layer was separated and extracted. The combined organic solutions were washed with brine, dried on sodium sulfate, and concentrate under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative TLC to provide **A26** (5.3 mg, 63 %). M+H = 531.

Preparative Example 17. Preparation of Table 1 Compound No. 16



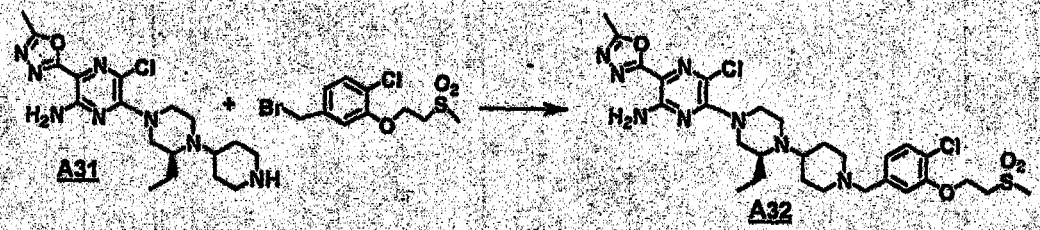
Compound **A28** was prepared by the same method shown for Preparative Example 11. M+H = 555.

Preparative Example 18. Preparation of Table 1 Compound No. 93



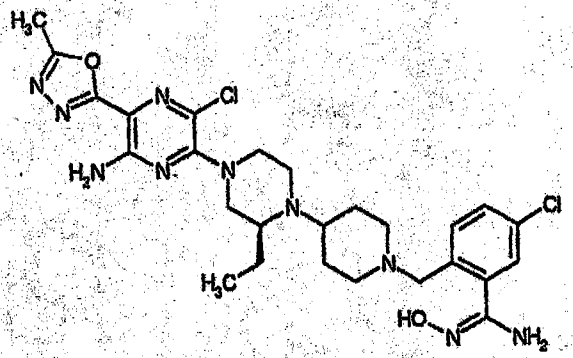
Compound A30 was prepared by the same method shown for Preparative Example 11. M+H = 604.

Preparative Example 19. Preparation of Table 1 Compound No. 94



Compound **A32** was prepared by the same method shown for Preparative Example 14. M+H = 653.

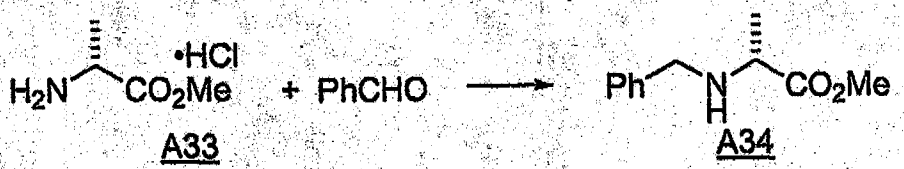
Preparative Example 20. Preparation of Table 1 Compound No. 1



Compound No. 1 of Table 1, was prepared by alkylation of Compound A14 with 2-cyano benzyl bromide as in Preparative Example 14. Further treatment of the intermediate ester with hydroxylamine hydrochloride (13 mg, 300 mole%) in sodium carbonate and reflux for 16 h afforded Compound No 1. (11 mg).

Preparative Example 21.

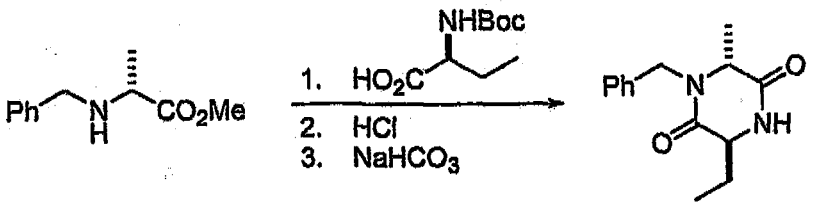
Step A



A33 A34

Benzaldehyde (19 mL, 19 g, 0.18 mol) was added to a solution of D-alanine methyl ester hydrochloride (25 g, 0.18 mol) in dry CH_2Cl_2 (300 mL). The solution was stirred at 22 °C for 19 h. The reaction mixture was cooled with an ice–water bath and solid sodium triacetoxyborohydride (46 g, 0.22 mol) was added in portions over ~15 min. The cooling bath was removed and the milky white solution was stirred at 22 °C for 7 h. The solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure and the resulting slush was partitioned between EtOAc (~100 mL) and 1 N HCl (~400 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (~50 mL). The aqueous layer was adjusted to pH ~10 with 1 N NaOH (450 mL) and the milky aqueous layer was extracted immediately with EtOAc (3 x 250 mL). The combined organic layers were washed with brine (~250 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford *N*-benzyl-D-alanine methyl ester (28 g, 80%) as a colorless semi-solid.

Step B.

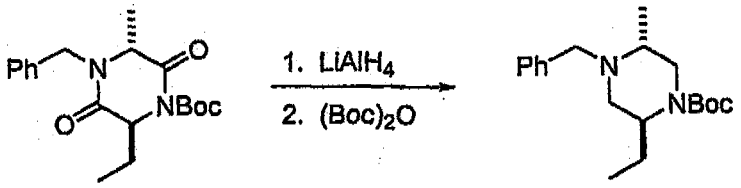


A34 A35

To a solution of *N*-benzyl-D-alanine methyl ester (28 g, 0.15 mol) and EDCI•HCl (30.6 g, 0.160 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was added a solution of *N*-Boc-2(*S*)-aminobutyric acid (29.5 g, 0.145 mol; Anaspec, Inc.) in CH_2Cl_2 (100 mL). The reaction mixture was stirred at 22 °C for 16 h. Additional *N*-Boc-2(*S*)-aminobutyric acid (5.9 g, 29 mmol) and EDCI•HCl (11.1 g, 58 mmol) and DMF (20 mL) were added. After 1 day, the solvents were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in EtOAc. The organic solution was washed with 0.5 N aqueous HCl, saturated aq. sodium carbonate, brine, and was then dried over anhydrous sodium sulfate. Subsequent filtration and concentration gave a colorless oil

The oil was dissolved in CH_2Cl_2 (200 mL) and HCl gas was bubbled into the stirred solution for 1.5 h. After removal of solvent under reduced pressure, the resulting white solid was suspended in EtOAc (500 mL) and aqueous $NaHCO_3$ solution (150 mL). The mixture was stirred at rt for 18 h. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give Compound **A35** (21.9 g, 61% over 2 steps).

Step C.



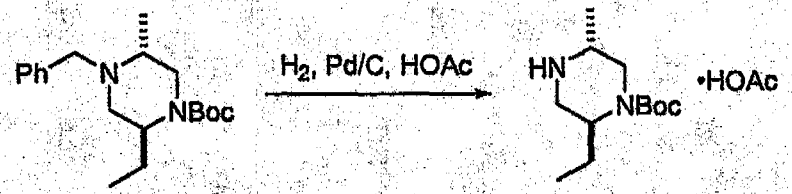
A35 A36

The diketopiperazine **A35** (21.9 g, 89 mmol) was dissolved in dry THF (500 mL). Powdered $LiAlH_4$ (10.1 g, 267 mmol) was added cautiously and in portions over ~30 min. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 1 h, at 65 °C for 1 d, and then at 22 °C for a further 24 h. The reaction was quenched by cautious dropwise addition of water (10 mL) over 1 h. 1 N aqueous NaOH solution (20 mL) and water (30 mL) were added sequentially and the milky

white reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The white gelatinous precipitate that formed was removed by filtration through Celite®. The filter cake was washed copiously with EtOAc (~500 mL). The combined filtrates were evaporated. The residue was dissolved in Et_2O (~500 mL) and then taken to dryness to afford 2(*S*)-ethyl-4-benzyl-5(*R*)-methylpiperazine (18.4 g, 93%) as a pale golden yellow oil.

The piperazine above (18.3 g, 84 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL) and solid di-*t*-butyl dicarbonate (18.3 g, 84 mmol) was added. After stirring for 30 min at rt, the solvent was removed and the resulting yellow liquid was purified by flash column chromatography, eluting with 3:1 hexanes–Et_2O, to afford 1-Boc-2(*S*)-ethyl-4-benzyl-5(*R*)-methylpiperazine (**A36**) as a clear, colorless liquid (24.9 g, 93%).

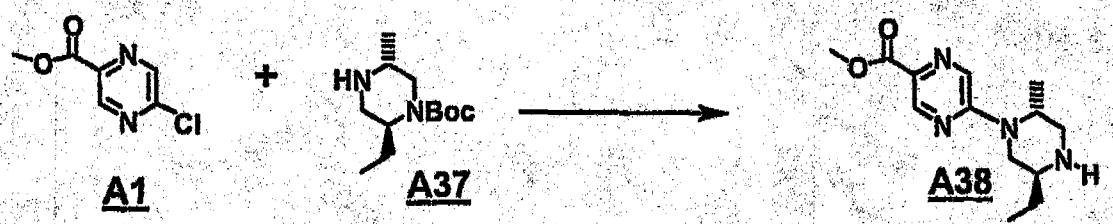
Step D.



A36 A37

A mixture of 1-Boc-2(*S*)-ethyl-4-benzyl-5(*R*)-methylpiperazine (**A36**; 13.6 g, 43 mmol), glacial acetic acid (2.5 mL) and 10% Pd/C (4.5 g) in methanol (150 mL) was shaken under H_2 atmosphere (50 psi) for 24 h. The mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed copiously with EtOAc (~500 mL). The combined filtrates were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a clear colorless oil. Further co-evaporation with CH_2Cl_2 (200 mL) and Et_2O (2 x 200 mL) gave the desired 1-Boc-2(*S*)-ethyl-5(*R*)-methylpiperazine acetic acid salt (**A37**, 9.7 g) as a viscous oil.

Preparative Example 22.

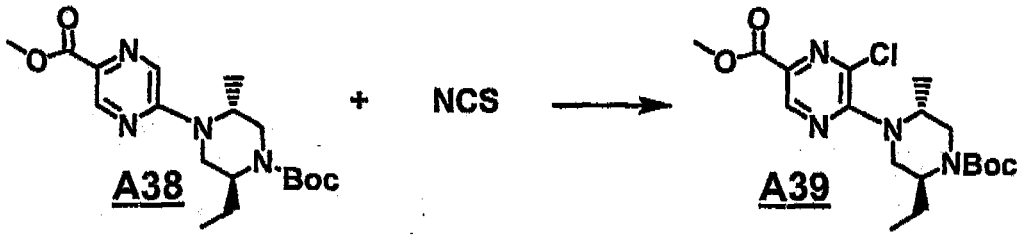


A1 A37 A38

1-Boc-2(*S*)-ethyl-5(*R*)-methylpiperazine acetic acid salt (10 g) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and treated with triethylamine (4 mL, 3 g). Solvent was evaporated and the residue was passed through a silica gel column, eluting with 3% methanol (containing ammonia) in dichloromethane, to give 1-Boc-2(*S*)-ethyl-5(*R*)-methylpiperazine free base (7.2 g).

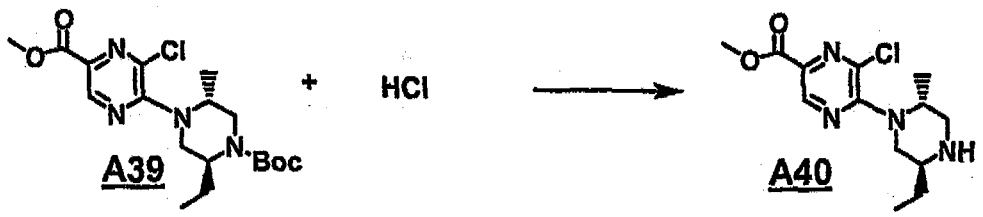
A round bottomed flask was charged with methyl 2-chloropyrazine-5-carboxylate (Lonza, 4.83 g, 28 mmol), 1-Boc-2(*S*)-ethyl-5(*R*)-methylpiperazine free base (6.4 g, 28 mmol), cesium carbonate (Aldrich, 14 g, 42 mmol) and 1,4 dioxane (100 ml). The resulting suspension was stirred at 100 °C for 2 d and then filtered. The solid was washed with ethyl acetate (3X400 ml). The combined organic solutions were concentrated on a rotary evaporator to remove the solvent. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 1% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in dichloromethane as an eluent to provide **A38** (9.0 g, 90%), as a beige solid

Preparative Example 23.



The compound **A38** (9.0 g, 25 mmol) was dissolved in DMF (60 mL) and N-chlorosuccinimide (4.2 g, 32 mmol) was added. The reaction was stirred at rt for 18 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (500 mL) and washed sequentially with water (2 x 250 mL) and brine (250 mL). The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulftate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford **A39** (7.95 g, 81%) as a pale yellow solid.

Preparative Example 24.

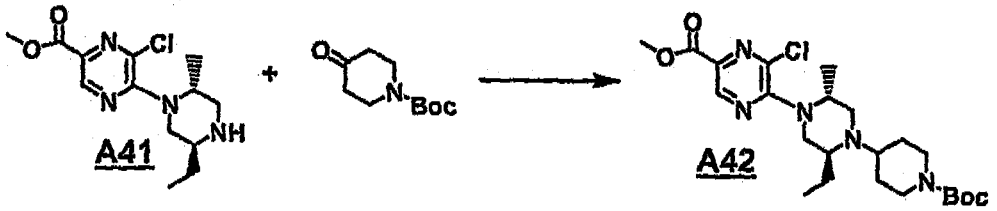


130

129

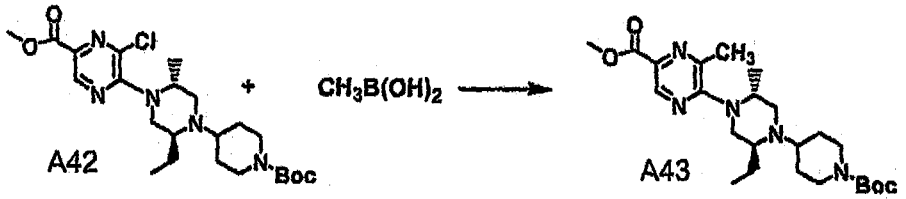
The compound **A39** (7.95 g, 20 mmol) was dissolved in methanol (15 mL) and was treated with HCl (25 mL, 4 M in dioxane, 100 mmol). After stirring for 3 h at rt, solvent was removed to afford a yellow crude product. The crude product was taken up in methanol (100 mL), treated with triethylamine (10 mL), the solution concentrated under reduced pressure, and the residue purified by flash column chromatography, eluting with 4.5% methanol (containing ammonia) in dichloromethane. The desired product **A40** (4.8 g, 81%).

Preparative Example 25.



A round-bottomed flask was charged with **A41** (4.8 g, 16 mmol), N-Boc-4-piperidone (9.61 g, 48 mmol), and dichloromethane (60 mL) and the resulting solution was stirred at rt for 30 min. The reducing reagent $NaBH(OAc)_3$ (10.2 g, 48 mmol) was added slowly with stirring. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, then diluted with dichloromethane (40 mL), and stirred at rt for 18 h. 1.0 M Aqueous sodium bicarbonate (300 mL) solution was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. The mixture was separated and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x500 mL). The combined organic solutions were dried on sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 1.5% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in dichloromethane as an eluent to provide **A42** as a pale yellow solid (6.50 g, 85%).

Preparative Example 26.

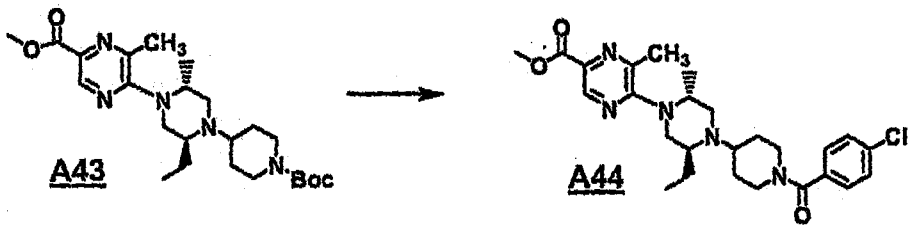


A round-bottomed flask was charged with **A42** (4.83 g, 10 mmol), methylboronic acid (Aldrich, 1.8 g, 30 mmol), potassium carbonate (Aldrich, 6.9 g, 50 mmol), and DMF (30 mL). The resulting suspension was degassed

131
130

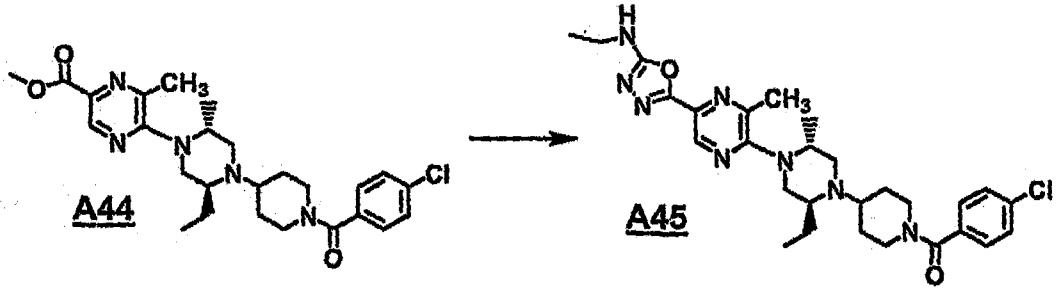
for 30 min via bubbling nitrogen prior to the addition of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (Aldrich, 351 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was maintained at 100 °C for 3 hours with stirring, cooled to room temperature, and filtered. The filtrate was diluted with ethyl acetate (200 mL), washed with water (3 x 150 mL) and brine (150 mL). The organic phase was dried on sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford crude product **A43** as a light brown solid (4.16 g), which was used subsequently without further purification.

Preparative Example 27.



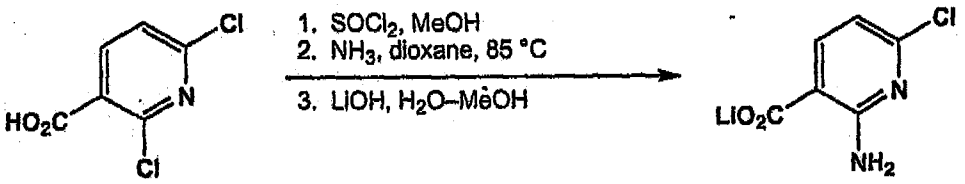
The crude product **A43** (4.2 g) was stirred with hydrogen chloride solution (10 mL, 4 M in 1,4-dioxane) in methanol (10 mL) at rt for 18 h. Evaporation of solvent gave a light brown solid (4.6 g), a portion of which (2.5 g) was suspended in DMF (10 mL). Triethylamine (3.5 mL, 2.5 g, 25 mmol), 4-chlorobenzoic acid (1.5 g, 7.3 mmol), and HATU (2.81 g, 7.4 mmol) were added sequentially, and the mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 2% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in dichloromethane as an eluent to provide **A44** as a pale yellow solid (1.50 g, 61%).

Preparative Example 28.



A pressure vessel was charged with **A44** (4.23 g, 8.86 mmol), hydrazine (0.95 mL, 0.97 g, 30 mmol), and methanol (10 mL). The resulting solution was stirred for 1 h at 60°C and then overnight at rt. The reaction mixture was cooled to room temperature and solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried on sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with ethyl isocyanate (0.23 mL, 207 mg, 3.0 mmol). The resulting reaction solution was stirred at room temperature for 1 h prior to the additions of 4-dimethylaminopyridine (146 mg, 1.2 mmol), triethylamine (0.40 mL, 290 mg, 2.9 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (550 mg, 2.9 mmol) at room temperature. The reaction was maintained at room temperature with stirring for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and replaced with ethyl acetate (100 mL), washed with saturated sodium bicarbonate solution (25 mL), water (25 mL), and brine (25 mL). The organic phase was dried on magnesium sulfate, filtered, and concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 3% methanol (containing 10% ammonium hydroxide) in dichloromethane to provide **A45** as a beige solid (0.90 g, 54%). M+H = 553.

Lithium 2-amino-5-chloronicotinate



A solution of 2,5-dichloronicotinic acid (20.2 g, 0.105 mol) in methanol (500 mL) was cooled to 0°C and neat thionyl chloride (38 mL, 63 g, 0.525 mol) was added over ~30 min. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour. The cooling bath was removed, the reaction temperature was allowed to warm to rt, and the reaction was allowed to stir for an additional 2 days at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to give an off-white residue. The residue was dissolved in Et_2O (~500 mL) and the resulting solution was washed successively with saturated aqueous

133

$NaHCO_3$ solution (~300 mL), water (~300 mL), and brine (~300 mL). The organic layer was separated, dried over anhydrous $MgSO_4$, and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure yielded methyl 2,5-dichloronicotinate (21.0 g, 97%) as a white solid.

Performed in duplicate on identical scales in two pressure vessels, methyl 2,5-dichloronicotinate (4.5 g, 22 mmol) was dissolved in ammonia solution (250 mL, 0.5 M in 1,4-dioxane; 0.125 mol). The pressure vessels were sealed and heated at (85 ± 5) °C for 9 days. The two reaction mixtures were allowed to cool to room temperature, then combined and concentrated under reduced pressure to yield a white solid. Dissolution of the solid in 1:1 acetone–MeOH (~500 mL), followed by adsorption onto silica gel (25 g) and then purification by flash column chromatography (25:10:1 hexane–CH_2Cl_2–Et_2O), gave 6.08 g (75%) of methyl 2-amino-5-chloronicotinate.

A solution of $LiOH \cdot H_2O$ (1.38 g, 33 mmol) in water (33 mL) was added in one portion to a suspension of methyl 2-amino-5-chloronicotinate (6.08 g, 27 mmol) in MeOH (110 mL). The reaction mixture was stirred at 70°C for 24 hours, and gradually became homogeneous. The solvents were removed under reduced pressure, and after the resulting white solid was dried under vacuum (<1 mmHg) to constant weight, 5.51 g (95%) of lithium 2-amino-5-chloronicotinate was obtained.

Biological Examples:

The inventive compounds can readily be evaluated to determine activity at The CXCR3 receptors by known methods, such as, for example, Development of Human CXCR3 (N-delta 4) Binding Assay.

Cloning and expression of human CXCR3 (N-delta 4):

The DNA encoding human CXCR3 was cloned by PCR using human genomic DNA (Promega, Madison, WI) as a template. The PCR primers were designed based on the published sequence of human orphan receptor GPR9 (1) with incorporated restriction sites, a Kozak consensus sequence, CD8 leader and Flag tag. The PCR product was subcloned into the mammalian expression vector pME18Sneo, a derivative of the SR-alpha expression vector (designated as pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4).

IL-3-dependent mouse pro-B cells Ba/F3 were transfected by electroporation in 0.4 ml Dulbecco's PBS containing 4 X 10^6 cells with 20 µg

134

133

of pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4) plasmid DNA. Cells were pulsed at 400 Volts, 100 OHMs, 960 µFd. The transfected cells were under selection with 1 mg/ml G418 (Life Technologies, Gaithersburg, MD). G418-resistant Ba/F3 clones were screened for CXCR3 expression by specific binding of [^{125}I] IP-10 (NEN Life Science Products, Boston, MA).

Preparation of Ba/F3-hCXCR3 (N-delta 4) membranes:

Ba/F3 cells expressing human CXCR3 (N-delta 4) were pelleted and resuspended in the lysis buffer containing 10 mM HEPES , pH 7.5 and Complete® protease inhibitors (1 tablet per 100 ml) (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) at a cell density of 20 x 10^6 cells per ml. After 5 minutes incubation on ice, cells were transferred to 4639 cell disruption bomb (Parr Instrument, Moline, IL) and applied with 1,500 psi of nitrogen for 30 minutes on ice. Large cellular debris was removed by centrifugation at 1,000 x g. Cell membrane in the supernatant was sedimented at 100,000 x g. The membrane was resuspended in the lysis buffer supplemented with 10% sucrose and stored at –80°C. Total protein concentration of the membrane was determined by BCA method from Pierce (Rockford, IL).

Human CXCR3 (N-delta 4) scintillation proximity assay (SPA):

For each assay point, 2 µg of membrane was preincubated for 1 hr with 300 µg wheat germ agglutinin (WGA) coated SPA beads (Amersham, Arlington Heights, IL) in the binding buffer (50 mM HEPES, 1 mM $CaCl_2$, 5 mM $MgCl_2$, 125 mM NaCl, 0.002% NaN_3, 1.0% BSA) at room temperature. The beads were spun down, washed once, resuspended in the binding buffer and transferred to a 96-well Isoplate (Wallac, Gaithersburg, MD). 25 pM of [^{125}I] IP-10 with tested compounds in a series of titration were added to start the reaction. After 3 hr reaction at room temperature, the amount of [^{125}I] IP-10 bound to the SPA beads was determined with a Wallac 1450 Microbeta counter.

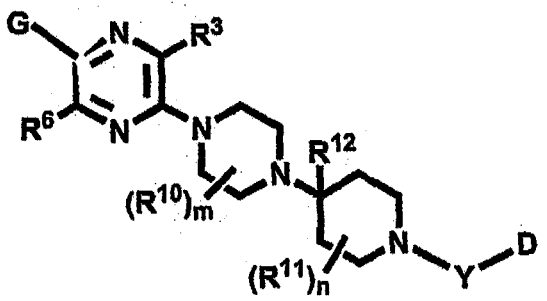
The Ki values for the various example compounds of the present invention are given in the afore-mentioned Table 1. From these values, it would be apparent to the skilled artisan that the compounds of the invention have excellent utility CXCR3 antagonists.

136

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the general structure shown in Formula 1:



Formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein:

G represents a 5-membered heteroaryl or heterocyclenyl ring containing at least one -C=N- moiety as part of said heteroaryl or heterocyclenyl ring, said heteroaryl or heterocyclenyl ring optionally additionally containing one or more moieties selected from the group consisting of N, N(→ O), O, S, S(O) and $S(O_2)$ on the ring, which moieties can be the same or different, each being independently selected, further wherein said heteroaryl or heterocyclenyl ring can be either (i) unsubstituted, or (ii) optionally independently substituted on one or more ring carbon atoms with one or more R^9 substituents, or on one or more ring nitrogen atoms with one or more R^8 substituents, wherein said R^8 and R^9 substituents can be the same or different;

R^3 and R^6 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aralkyl, -CN, CF_3, haloalkyl, cycloalkyl, halogen, hydroxyalkyl, $-N=CH-(R^{31})$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$ and $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$;

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C(=O)-aryl-halogen, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $CH_2)_qC(=O)OR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, or $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, arylalkyl,

alkoxy, amidinyl, aryl, cycloalkyl, cyano, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, -$C(=O)OR^{30}$, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$C(=S)N(R^{30})_2$, -C(=O)alkyl, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -$N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})S(O_2)R^{31}$, -$N(R^{30})$ $C(=O)N(R^{30})_2$, -OR^{30}, -$SO_2(R^{31})$, -$SO_2N(R^{30})_2$, =O and =S;

the R^{10} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, alkylaryl, arylalkyl, -CO_2H, hydroxyalkyl, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -OR^{30}, halogen, =O, and -$C(=O)R^{31}$;

the R^{11} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, alkylaryl, arylalkyl, carboxamide, CO_2H, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -OR^{30}, halogen, = O, and -$C(=O)R^{31}$;

R^{12} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, -CN, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$ and -$S(O_2)R^{31}$;

ring D is a five to nine membered cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl or heterocyclyl ring having 0-4 heteroatoms independently selected from O, S or N, wherein ring D is unsubstituted or optionally substituted with 1-5 independently selected R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, -$C(=O)R^{30}$, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$C(=NR^{30})NHR^{30}$, -$C(=NOH)N(R^{30})_2$, -$C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, -$C(=O)OR^{30}$, -$N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)R^{31}$, -$NHC(=O)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, -$N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -$N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$,

$-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$; or alternatively two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0-4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylthiocarboxy, alkylheteroaryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkenyl, aralkoxy, aralkoxycarbonyl, aralkylthio, aryl, aroyl, aryloxy, carboxamido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, formyl, guanidinyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, hydroxyalkyl, hydroxamate, nitro, trifluoromethoxy, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alkynylC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, and $-OSi(R^{30})_3$;

Y is selected from the group consisting of a covalent bond, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_rN(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CHR^{13})-$, $-C(=O)-(CHR^{13})_r-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroaryl-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ and $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; or alternatively Y is cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl wherein the cycloalkyl, heterocyclenyl, or heterocyclyl is fused with ring D;

the R^{13} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, cycloalkyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, heterocyclyl, spiroalkyl, -CN, $-CO_2H$, $-C(=O)OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CHR^{30})_qOH$, $-(CHR^{30})_qOR^{31}$, $-(CHR^{30})_qNH_2$, -(CH

$R^{30})_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-NH_2$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -OH, OR^{30}, $-SO_2N(R^{30})_2$, and $-SO_2(R^{31})$;

the R^{30} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, -cycloalkylalkyl, CN, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalkyl$, $-(CH_2)_qOalkylaryl$, $-(CH_2)_qOaryl$, $-(CH_2)_qOaralkyl$, $-(CH_2)_qOcycloalkyl$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalkyl$, $-(CH_2)_qN(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qNHalkylaryl$, $-(CH_2)_qNHaryl$, $-(CH_2)_qNHaralkyl$, $-(CH_2)_qNHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)O$-alkyl, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2aryl$, $-(CH_2)_qSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHcycloalkyl$, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl;

the R^{31} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkylaryl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalkyl$, $-(CH_2)_qOalkylaryl$, $-(CH_2)_qOaryl$, $-(CH_2)_qOaralkyl$, $-(CH_2)_qOcycloalkyl$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalkyl$, $-(CH_2)_qN(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qNHalkylaryl$, $-(CH_2)_qNHaryl$, $-(CH_2)_qNHaralkyl$, $-(CH_2)_qNHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alkyl)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaryl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralkyl$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2aryl$, $-(CH_2)_qSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2alkylaryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aryl$, $-(CH_2)_qNSO_2aralkyl$, $-(CH_2)_qNSO_2cycloalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHalkylaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaryl$, $-(CH_2)_qSO_2NHaralkyl$, $-(CH_2)_qSO_2NHcycloalkyl$, heterocyclenyl, heterocyclyl, and hetroaryl;

m is 0 to 4;

n is 0 to 4;

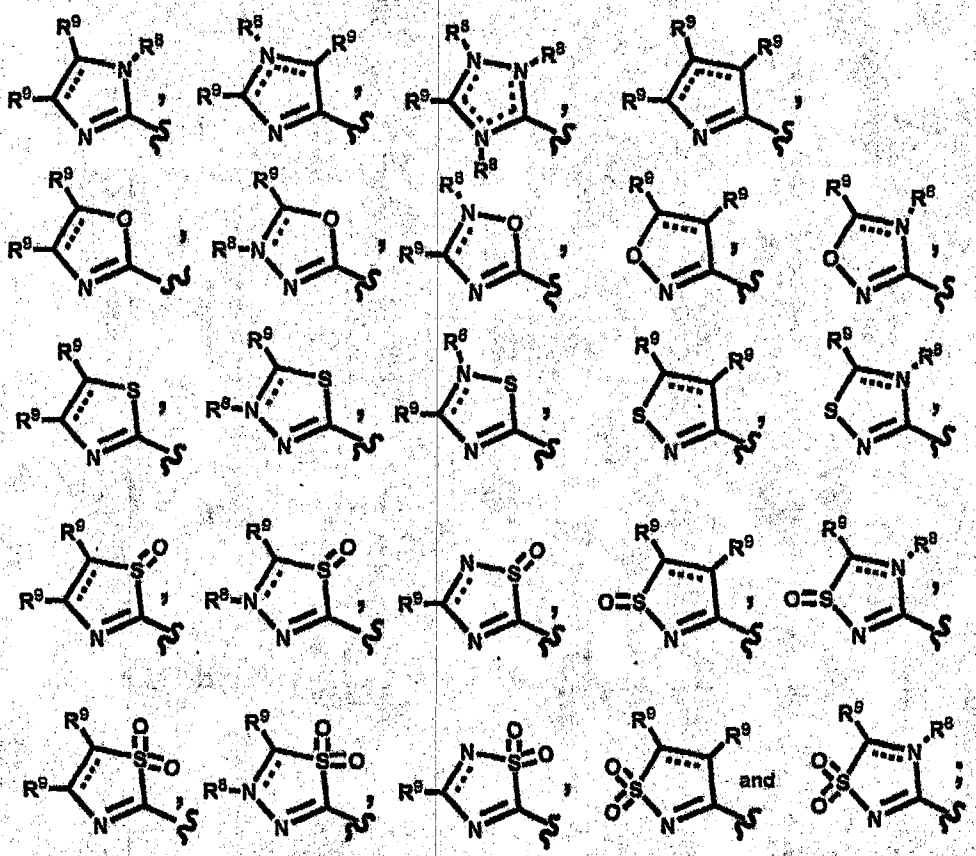
each q can be the same or different, each being independently selected from 1 to 5; and

r is 1 to 4;

with the proviso that there are no two adjacent double bonds in any ring, and that when a nitrogen is substituted by two alkyl groups, said two alkyl groups may be optionally joined to each other to form a ring.

2. The compound according to Claim 1, wherein G represents a *a dihydroimidazole, imidazole, dihydrooxazole, oxazole, dihydrooxadiazole,* oxadiazole, triazole, or tetrazole ring.

3. The compound according to Claim 1, wherein ring G is selected from the group consisting of:



wherein ···· is a single bond or double bond.

4. The compound according to Claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$.

5. The compound according to Claim 4, wherein R^3 is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 and CF_3.

6. The compound according to Claim 1, wherein R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

7. The compound according to Claim 6, wherein R^6 is selected from the group consisting of H, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, -CN and -F.

8. The compound according to Claim 1, wherein R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, arylalkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, and -C(=O)-aryl-halogen.

9. The compound according to Claim 1, wherein the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$.

10. The compound according to Claim 1, wherein the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, $-C(=O)N(H)$-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)$-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH$-cyclopropyl, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-phenyl-alkyl, $-N(H)S(=O)_2$-alkyl, =S and =O.

11. The compound according to Claim 10, wherein the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)$-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NHCH_3$,

-N(H)$CH_2C(=O)$NH-cyclopropyl, -N(H)CH_2CH_2OH, -N(CH_2CH_3)$S(=O)_2$-phenyl-alkyl, and -N(H)$S(=O)_2$-alkyl.

12. The compound according to Claim 1, wherein R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl.

13. The compound according to Claim 12, wherein R^{10} is selected from the group consisting of H, -CH_3, –CH_2CH_3 and –$CH_2CH_2CH_3$, and m is 0 - 2.

14. The compound according to Claim 1, wherein R^{11} is selected from the group consisting of H, alkyl, hydroxyalkyl and carbonyl.

15. The compound according to Claim 14, wherein R^{11} is H or -CH_3.

16. The compound according to Claim 1, wherein R^{12} is selected from the group consisting of H, CN, -$C(=O)N(R^{30})_2$ and alkyl.

17. The compound according to Claim 16, wherein R^{12} is selected from the group consisting of H, -CH_3, CN and -CH_2CH_3.

18. The compound according to Claim 1, wherein the ring atoms of ring D are independently C, N, O and S, and substituted by 0-4 R^{20} moieties.

19. The compound according to Claim 1, wherein ring D is a 5 to 6 membered aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl ring and substituted by 0-4 R^{20} moieties.

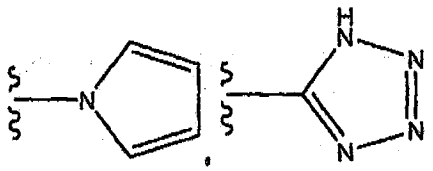
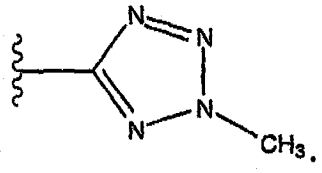
20. The compound according to Claim 1, wherein the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, alkylheteroaryl, alkylsulfinyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, amidinyl, aralkyl, aralkoxy, aryl, aryloxy, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, haloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyalkyl, trifluromethyl, trifluoromethoxy, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, -$C(=O)R^{30}$, -$C(=O)N(R^{30})_2$, -$C(=O)OR^{30}$, -$N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)R^{31}$, -$NHC(=O)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, -$N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -$N(R^{30})SO_2N(R^{30})_2$, -$OR^{30}$, -$OC(=O)N(R^{30})_2$, -$SR^{30}$, -$SO_2N(R^{30})_2$, -$SO_2(R^{31})$, -$OSO_2(R^{31})$, and -$OSi(R^{30})_3$.

21. The compound according to Claim 1, wherein the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -

$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, and $-OSO_2(R^{31})$.

22. The compound according to Claim 1, wherein two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties.

23. The compound according to Claim 1, wherein the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,


and


24. The compound according to Claim 1, wherein the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

25. The compound according to Claim 1, wherein Y is selected from the group consisting of $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-C(=O)-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, and $-(CHR^{13})_rC(=O)$.

26. The compound according to Claim 1, wherein Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O$-alkyl-.

27. The compound according to Claim 1, wherein m is 0-2.

28. The compound according to Claim 1, wherein n is 0-2.

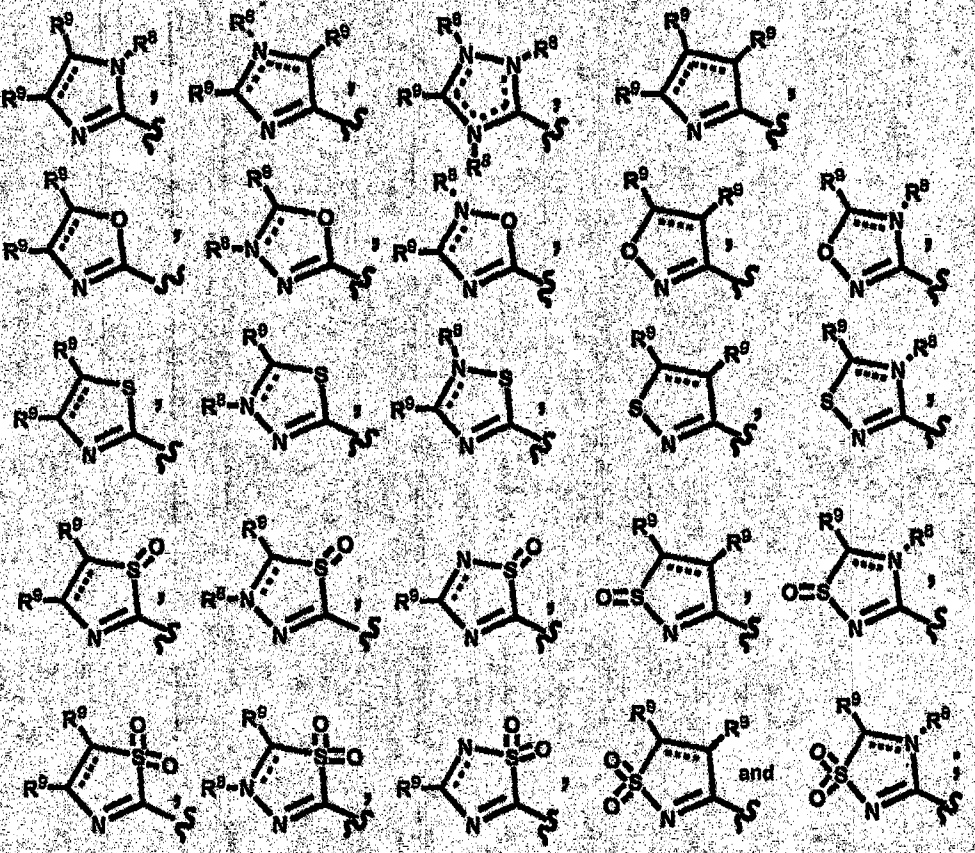
29. The compound according to Claim 1, wherein q is 1 or 2.

30. The compound according to Claim 1, wherein r is 1 or 2.

144

493

31. The compound according to Claim 1, wherein ring G is selected from the group consisting of:



is a single bond or a double bond;

R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

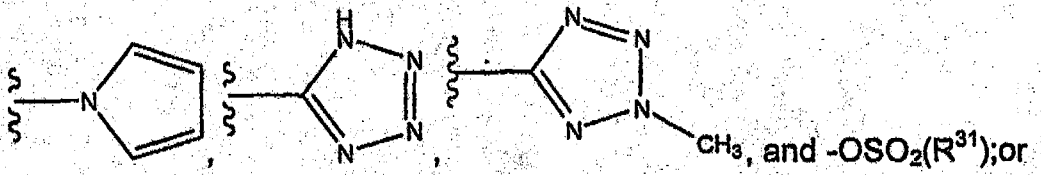
R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of: H, alkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl;

R^{12} is selected from the group consisting of H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ and alkyl;

ring D is a 5 to 6 membered aryl, heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl ring and substituted by 0-4 R^{20} moieties;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



, and $-OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and -CH(C=O)O-alkyl-;

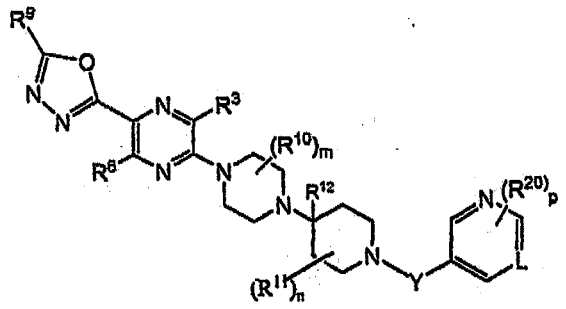
m is 0-2;

n is 0-2;

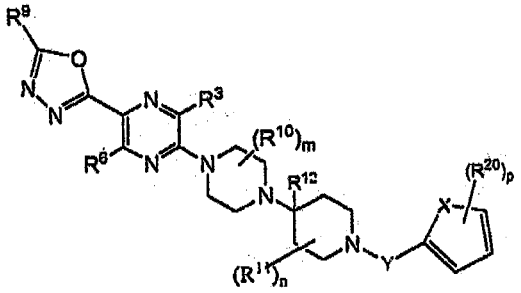
q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

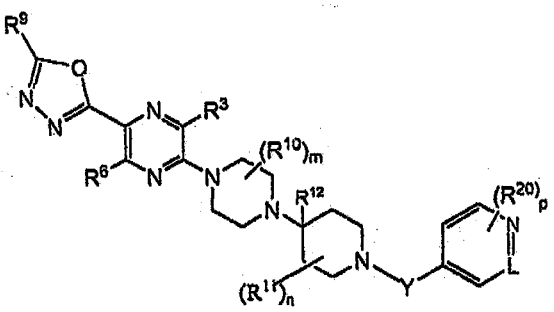
32. The compound according to Claim 1, wherein Formula 1 is represented by structural Formulae 2-11:



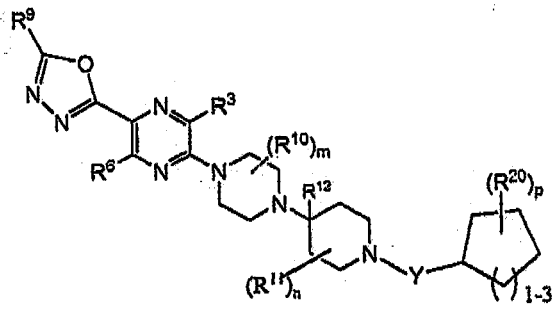
Formula 8



Formula 9



Formula 10



Formula 11

wherein:

the R^8 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, arylalkyl, cycloalkyl, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, and -C(=O)-aryl-halogen;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of of H, alkyl, cycloalkyl, -$C(=O)N(H)R^{30}$, -

$C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

L is C or N;

------ in Formula 4 is a single bond or a double bond;

X in formula 9 is N, O, or S;

p is 0 to 4; and

m, n, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} and Y are as defined in Claim 1.

33. The compound according to Claim 32, wherein R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$.

34. The compound according to Claim 32, wherein R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

35. The compound according to Claim 32, wherein R^9 moieties are the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -OH, cyclopropyl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-cyclopropyl, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-cyclopropyl-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, -N(H)CH_2C(=O)NH-cyclopropyl, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-phenyl-alkyl, $-N(H)S(=O)_2$-alkyl, =S and =O.

36. The compound according to Claim 32, wherein R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl, and carbonyl.

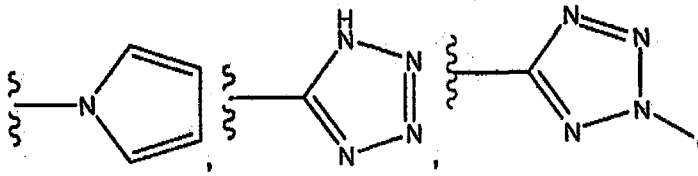
37. The compound according to Claim 32, wherein R^{11} is selected from the group consisting of: of H, alkyl, hydroxyalkyl and carbonyl.

38. The compound according to Claim 32, wherein R^{12} is selected from the group consisting of H, $-CH_3$, CN or $-CH_2CH_3$.

39. The compound according to Claim 32, wherein R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group

149

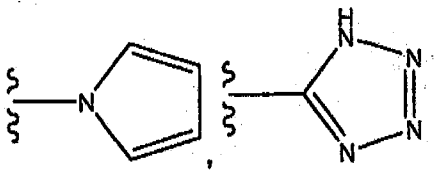
consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, -$(CH_2)_qOR^{31}$, -$(CH_2)_qNHR^{31}$, -$(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, -$(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alkynyl$C(R^{31})_2OR^{31}$, -$C(=O)R^{30}$, -$C(=O)OR^{30}$, -$N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)R^{31}$, -$NHC(=O)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, -$N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, -$N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -$OR^{30}$, -$OC(=O)N(R^{30})_2$,

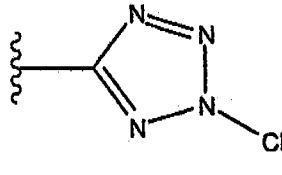


, and -$OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

40. The compound according to Claim 39, wherein the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, cyclopropyl, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2-$S(=O)_2CH_3$, -$C(=O)H$, -CO_2H, -CO_2CH_3, -NH_2, -$N(H)CH_3$, -$N(H)S(=O)_2CH_3$, -OCF_3, -OH, F, Cl, Br, -$C(=NOH)NH_2$, -$OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, -$C(=O)NH_2$,



, and 

, or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy.

41. The compound according to Claim 32, wherein L is carbon.

42. The compound according to Claim 32, wherein L is nitrogen.

43. The compound according to Claim 32, wherein Y is selected from the group consisting of: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2\text{-phenyl})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O\text{-alkyl}-$.

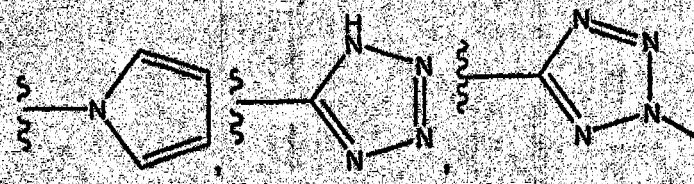
44. The compound according to Claim 32, wherein R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, halogen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ and $-CF_3$;

R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, halogen, hydroxyalkyl, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alkyl, $-NR^{30}C(=O)$alkyl, and $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

the R^9 moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alkyl, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, and $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} is selected from the group consisting of H, alkyl, aralkyl, hydroxyalkyl and carbonyl;

the R^{20} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-\text{alkynyl}C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



, and $-OSO_2(R^{31})$;or alternatively, two R^{20} moieties are linked together to form a five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring wherein said five or six membered aryl, cycloalkyl, heterocyclenyl, heterocyclyl, and heteroaryl ring is fused to ring D and the fused ring is optionally substituted with 0 to 4 R^{21} moieties;

the R^{21} moieties can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkylaryl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, cyano, cycloalkyl, formyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, and trifluoromethoxy;

Y is selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-phenyl$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ and $-CH(C=O)O$-alkyl-;

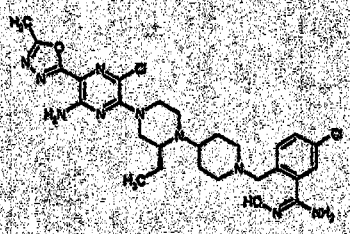
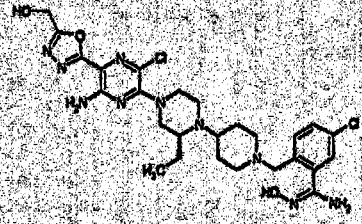
m is 0-2;

n is 0-2;

q is 1 or 2; and

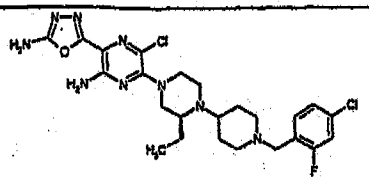
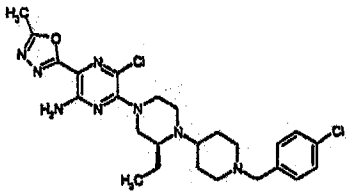
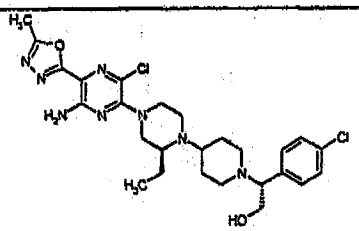
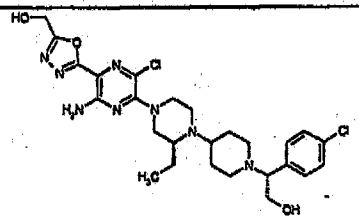
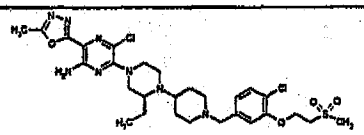
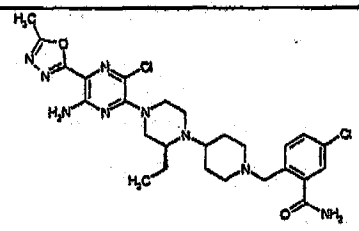
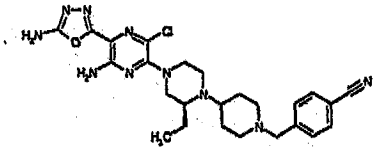
r is 1 or 2.

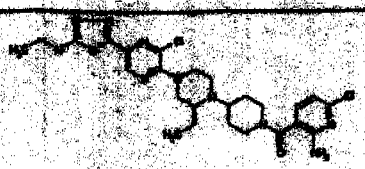
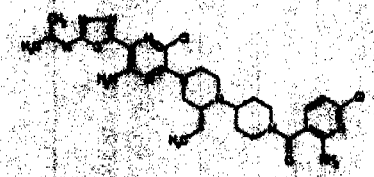
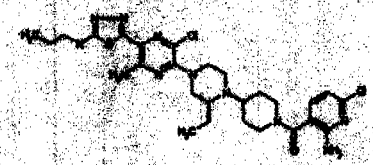
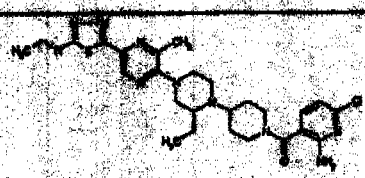
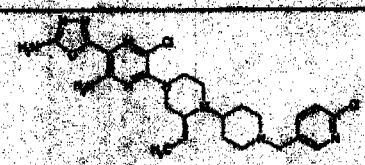
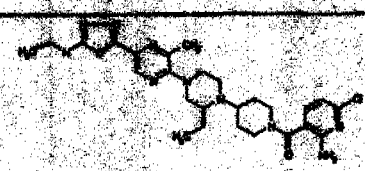
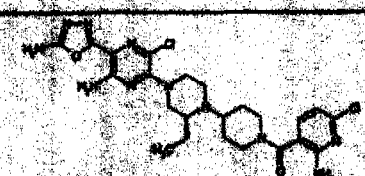
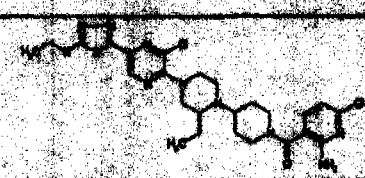
45. A compound according to claim 1, having the structural formula selected from the group consisting of the following:

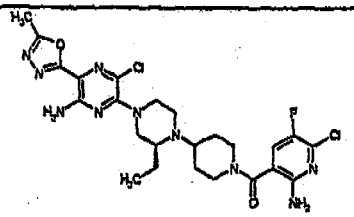
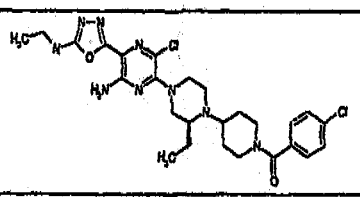
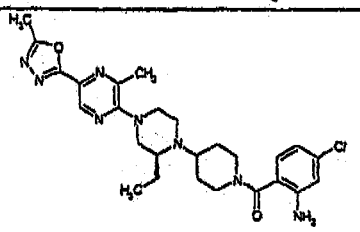
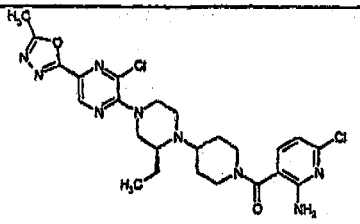
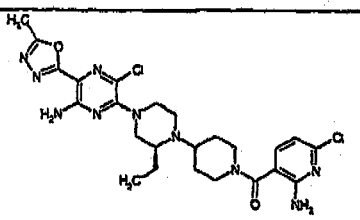
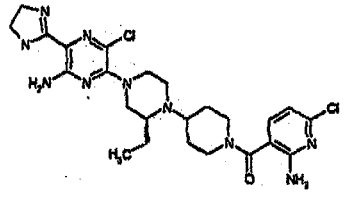
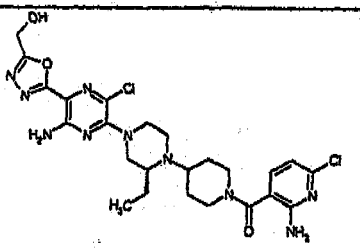
Compound Number	STRUCTURE
1	
2	

152

151

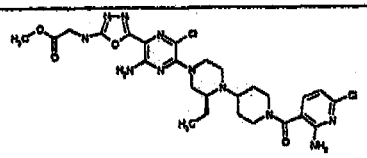
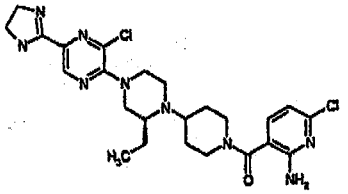
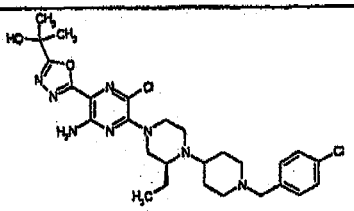
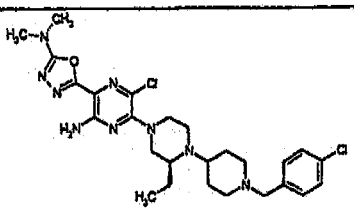
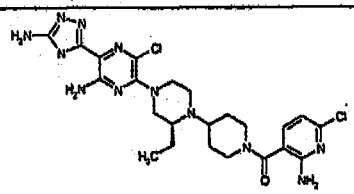
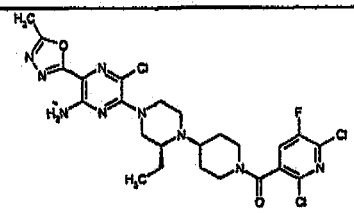
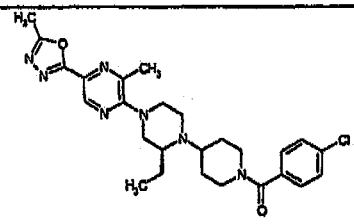
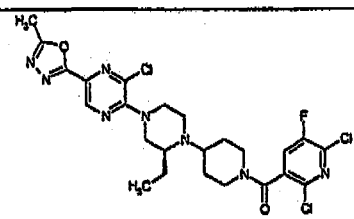
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

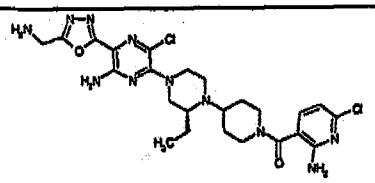
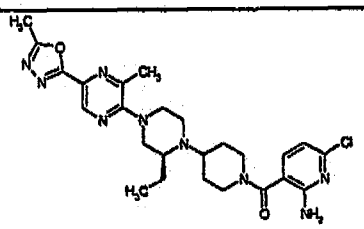
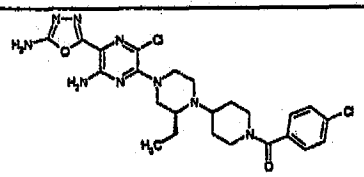
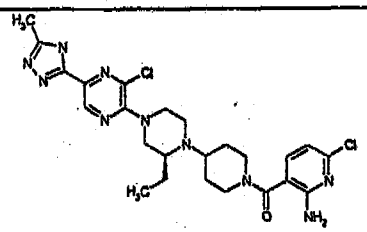
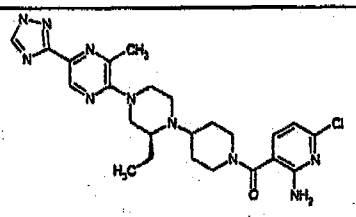
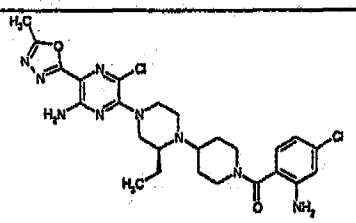
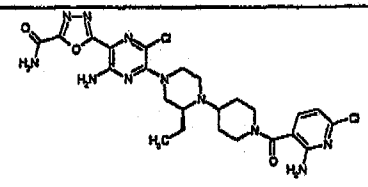
155

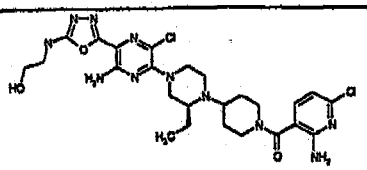
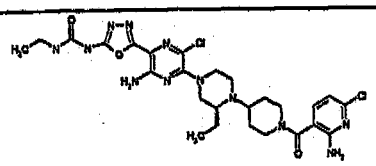
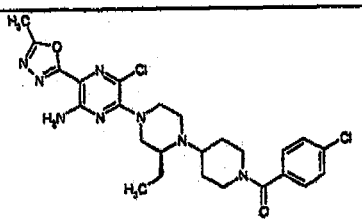
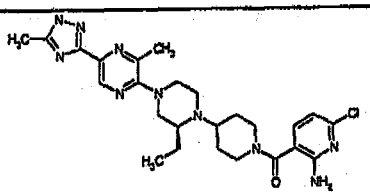
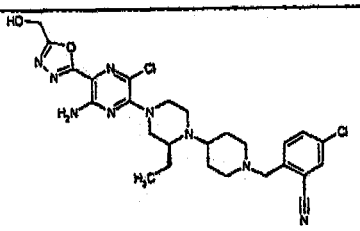
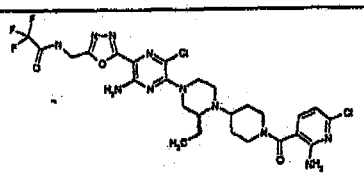
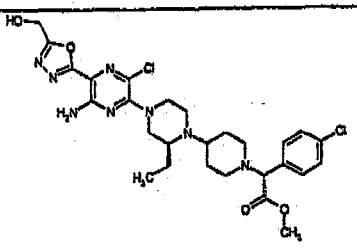
159

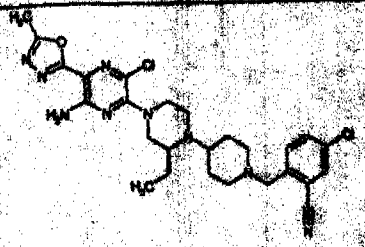
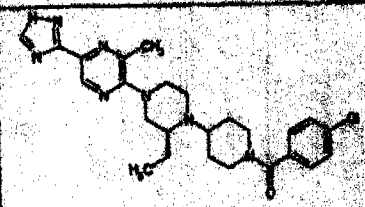
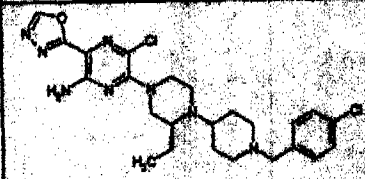
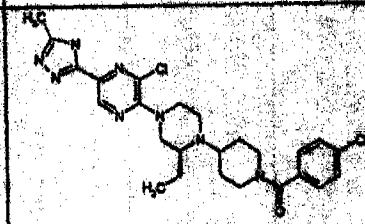
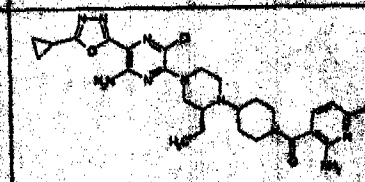
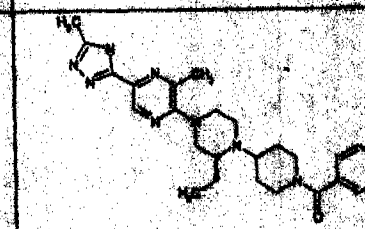
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

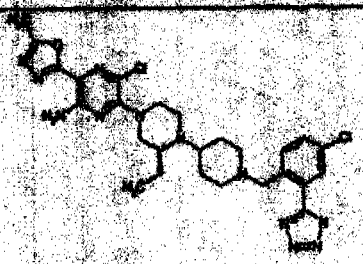
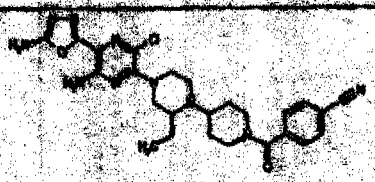
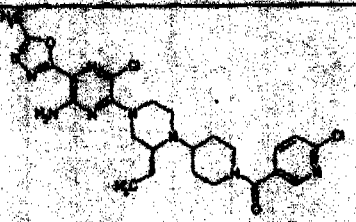
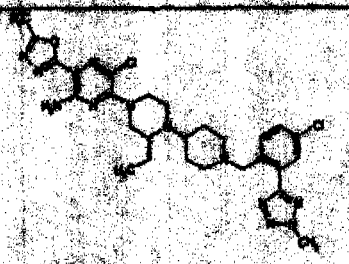
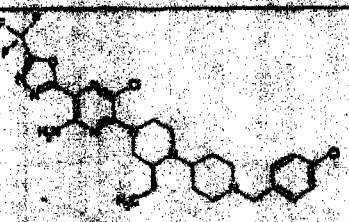
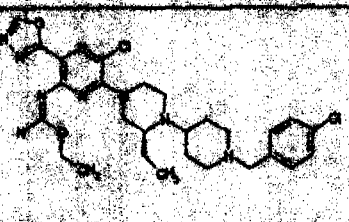
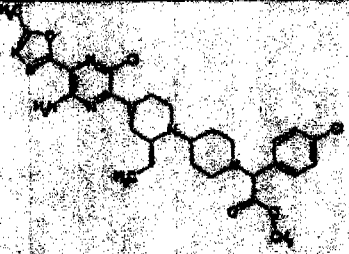
156

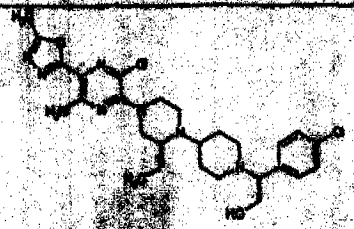
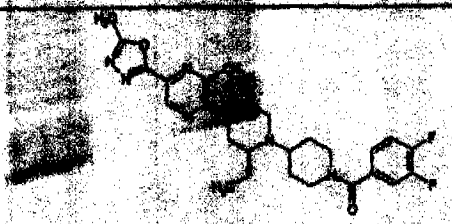
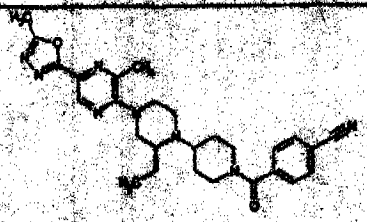
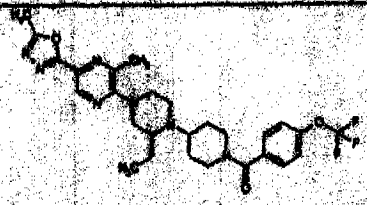
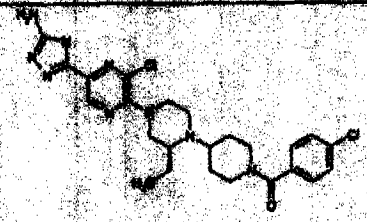
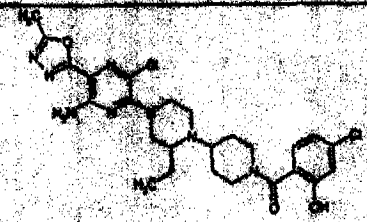
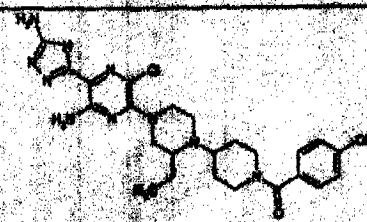
155

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

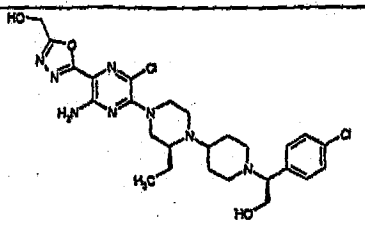
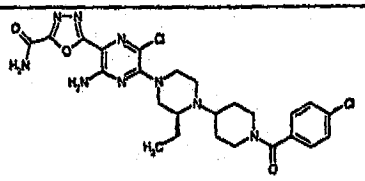
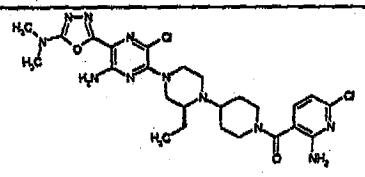
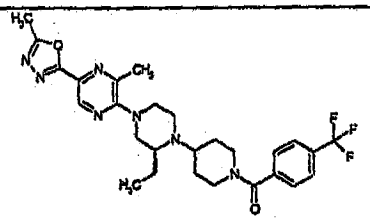
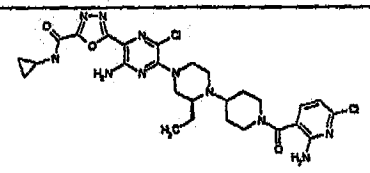
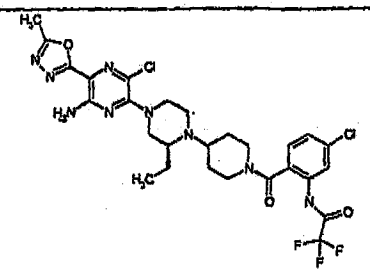
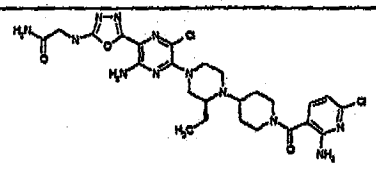
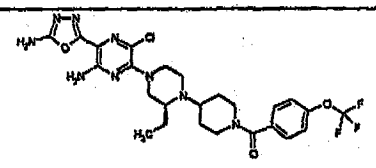
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

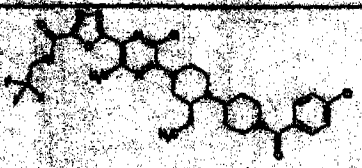
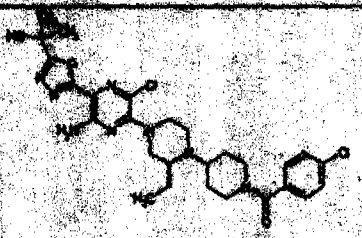
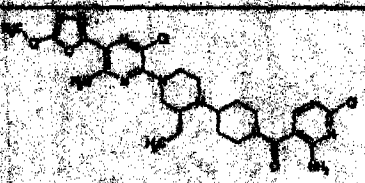
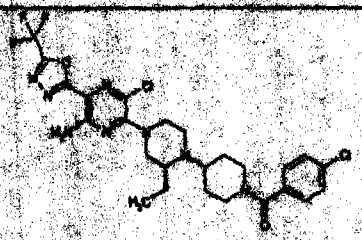
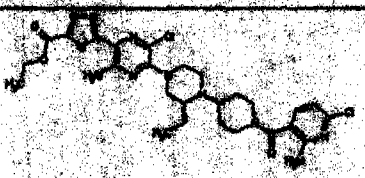
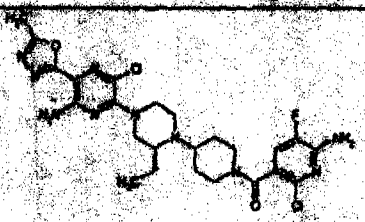
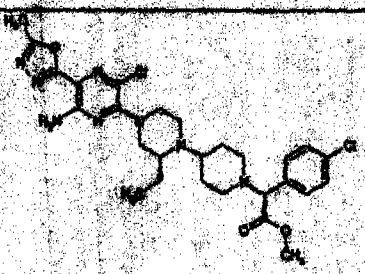
56	
58	
57	
59	
60	
61	
	

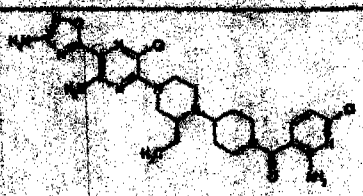
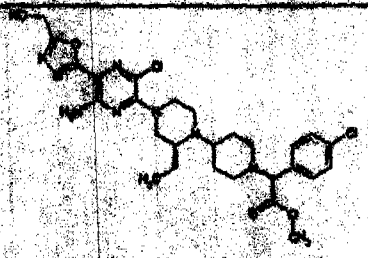
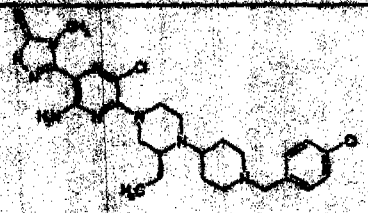
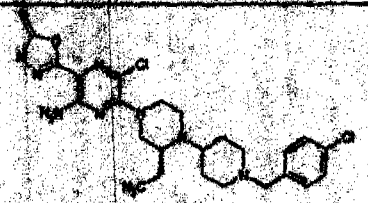
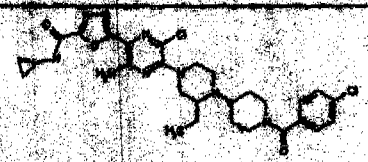
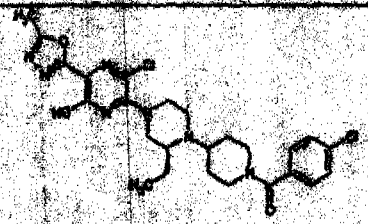
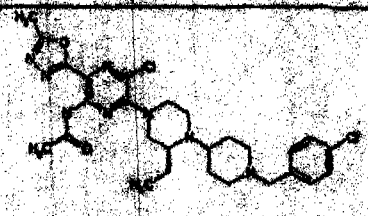
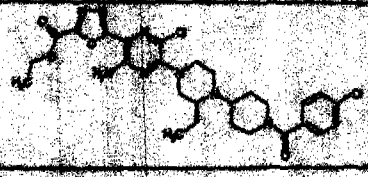
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

161

160

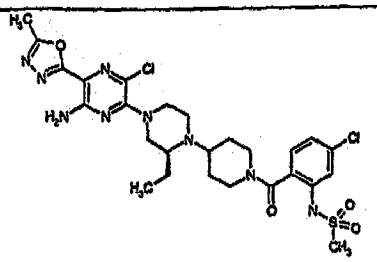
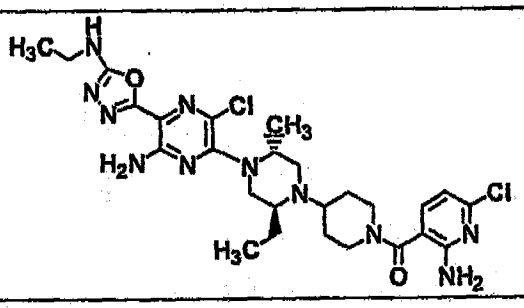
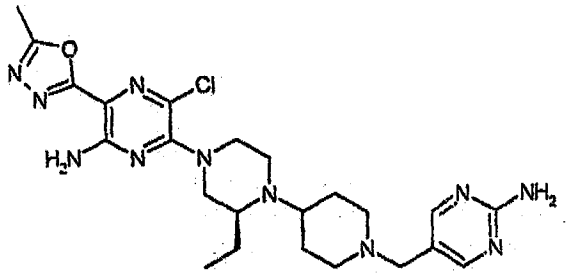
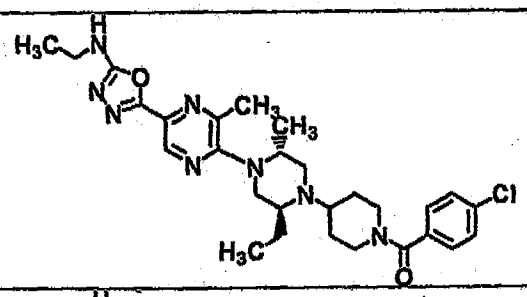
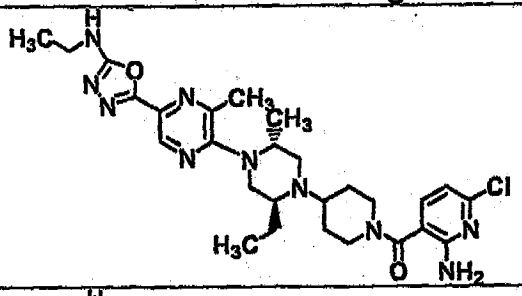
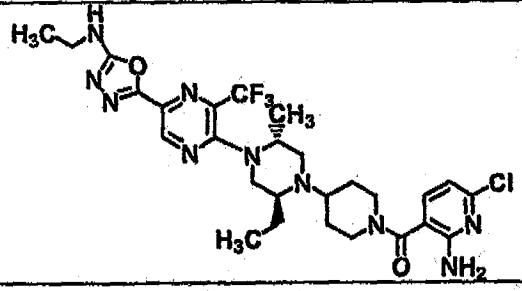
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

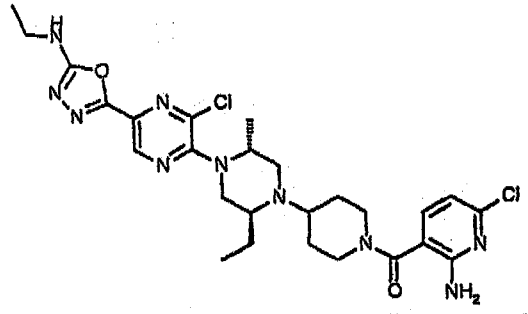
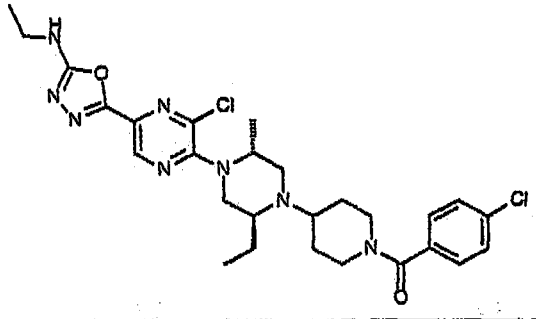
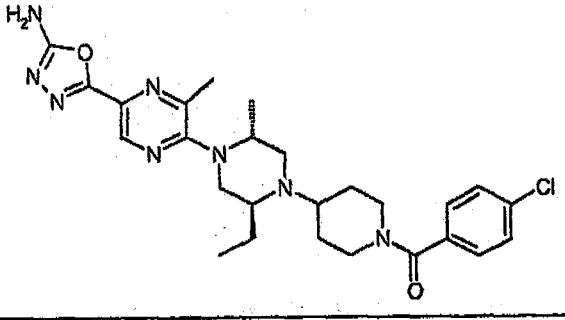
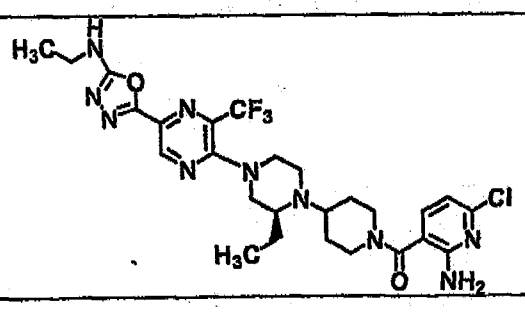
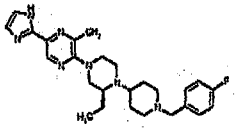
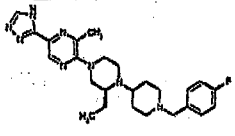
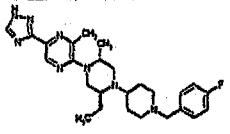
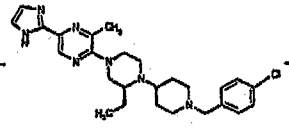
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

164

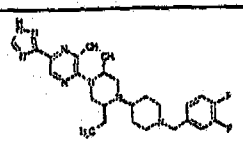
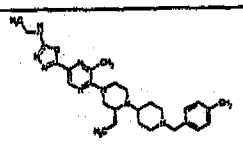
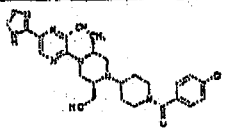
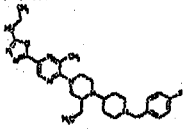
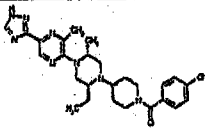
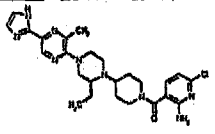
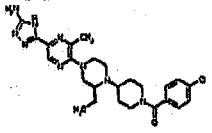
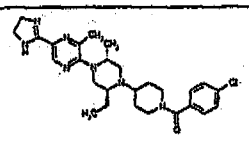
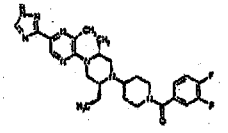
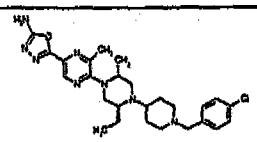
163

92	
93	
95	
96	
97	
98	

100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

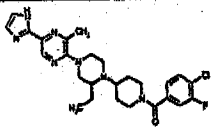
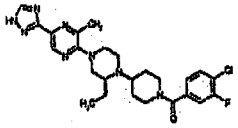
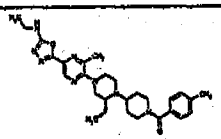
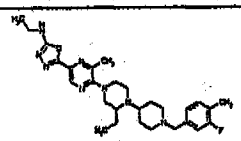
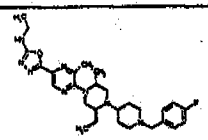
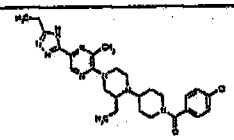
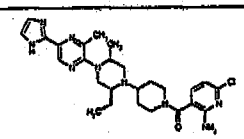
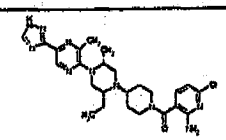
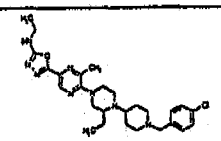
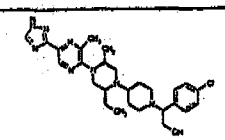
167

166

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

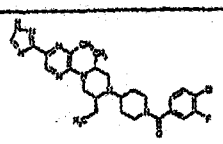
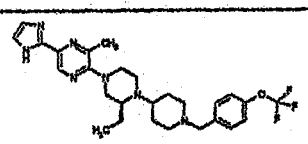
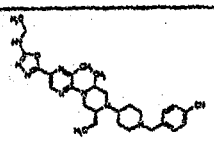
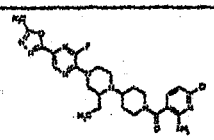
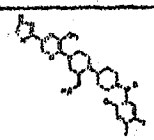
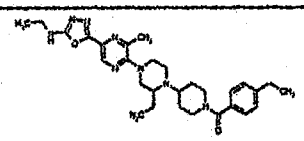
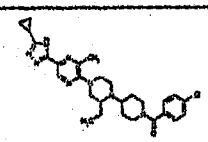
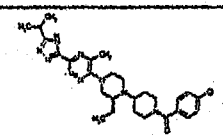
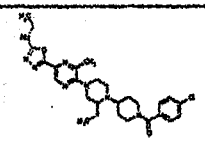
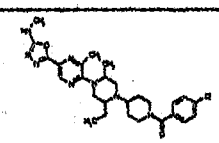
168

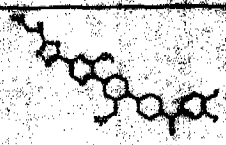
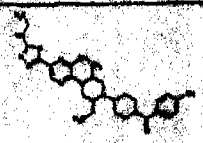
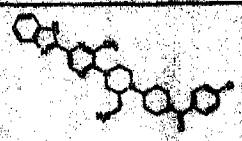
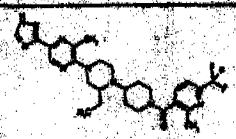
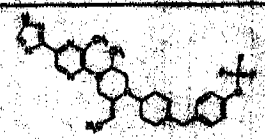
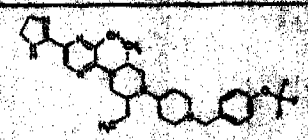
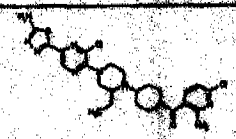
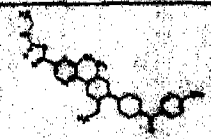
167

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

169

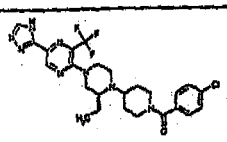
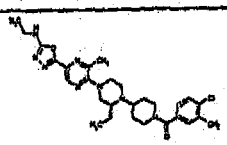
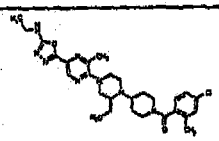
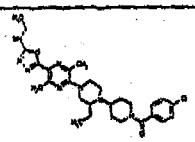
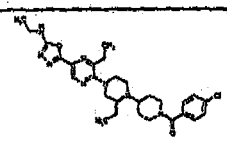
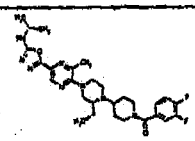
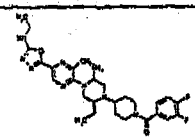
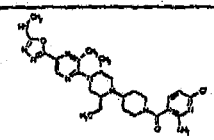
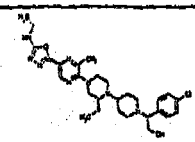
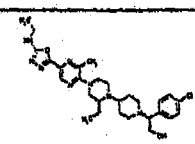
168

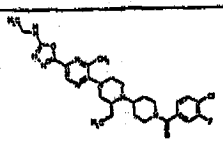
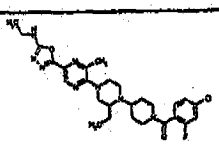
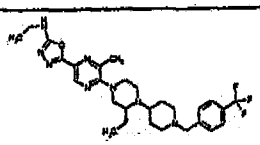
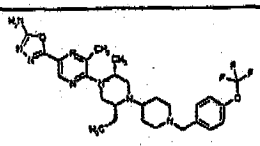
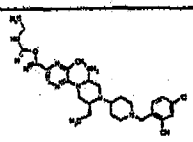
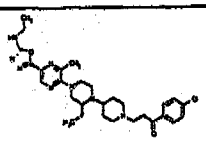
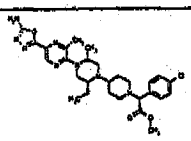
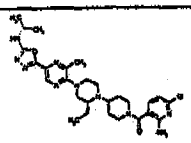
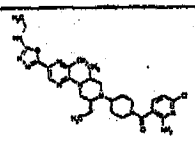
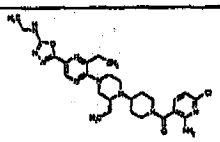
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

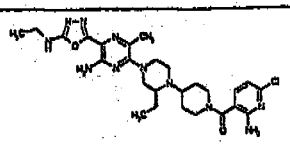
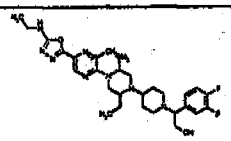
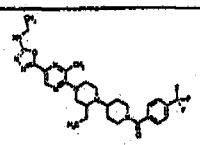
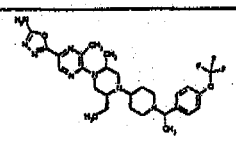
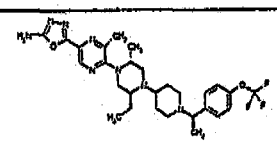
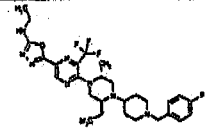
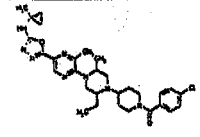
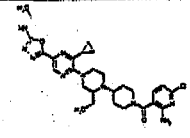
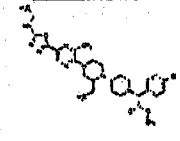
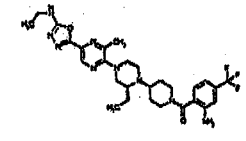
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

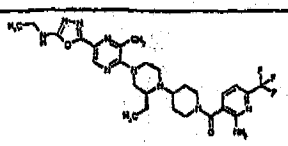
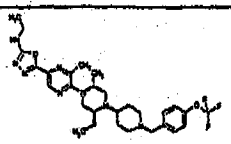
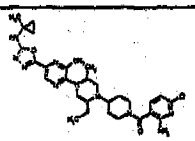
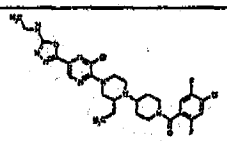
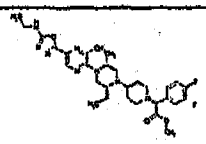
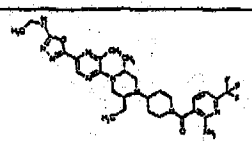
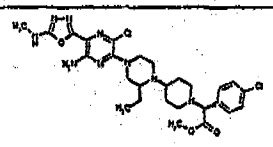
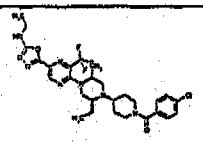
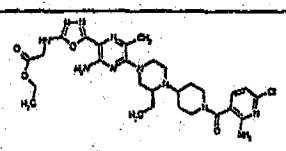
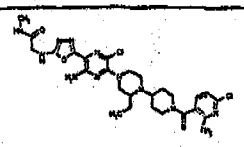
171

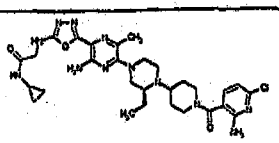
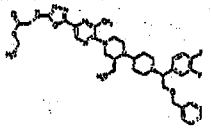
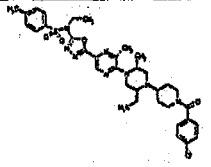
170

154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	

164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

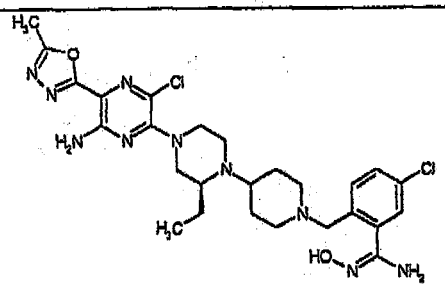
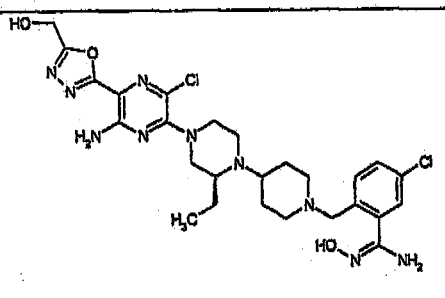
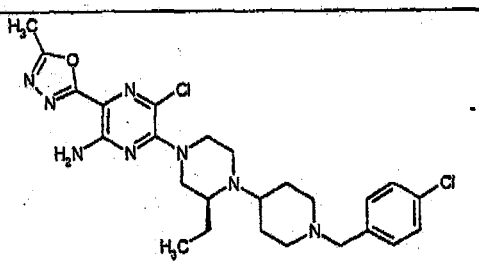
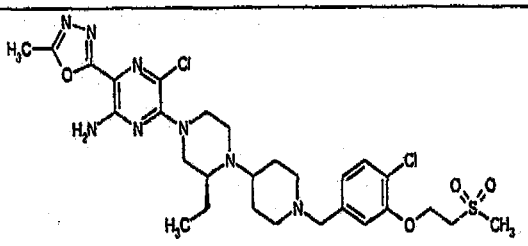
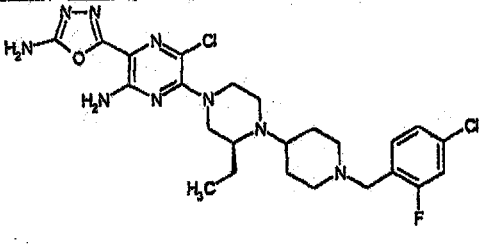
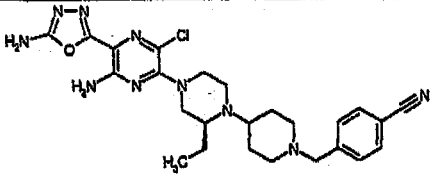
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

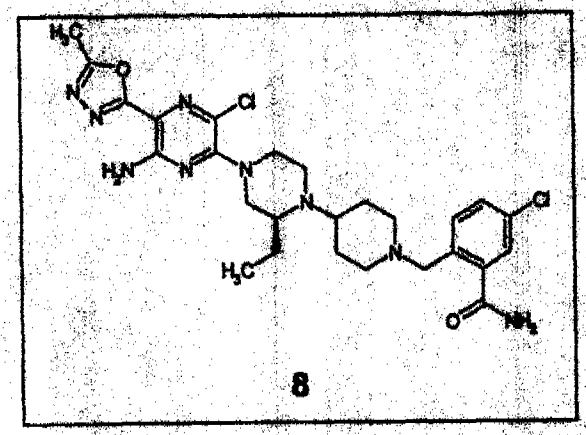
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

194	
195	
196	

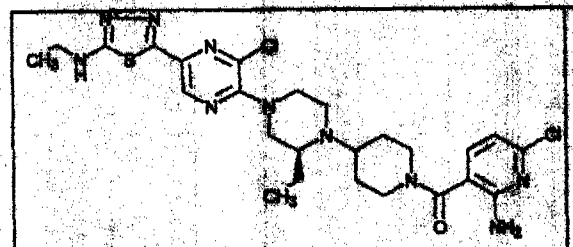
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

46. A compound according to claim 45, selected from the group consisting of

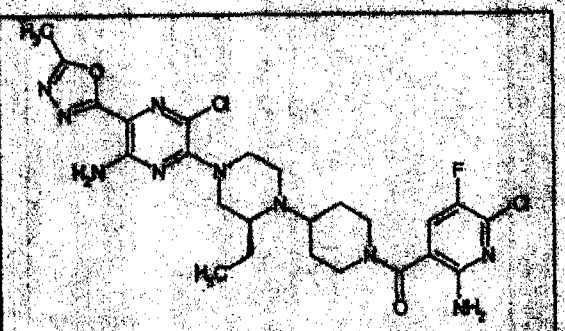
 1	 2
 4	 7
 3	 9



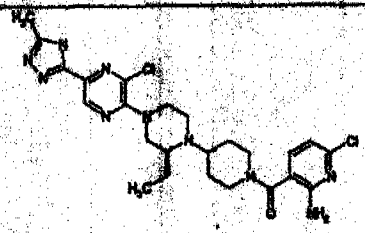
8



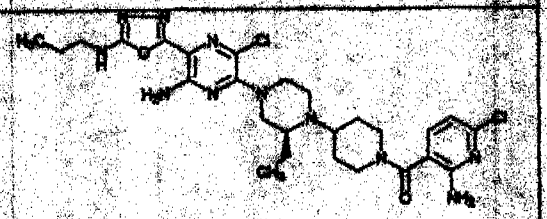
16



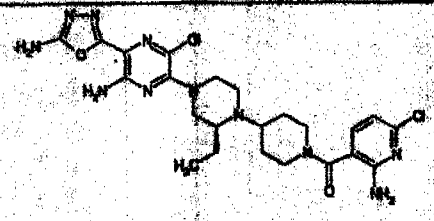
19



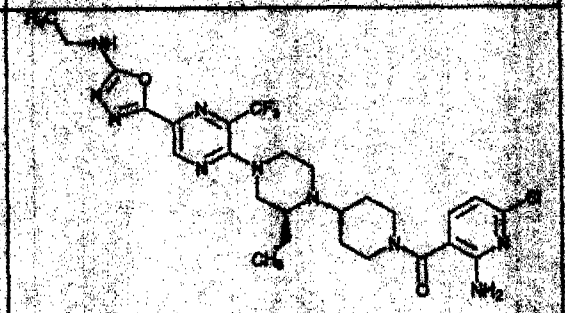
37



12



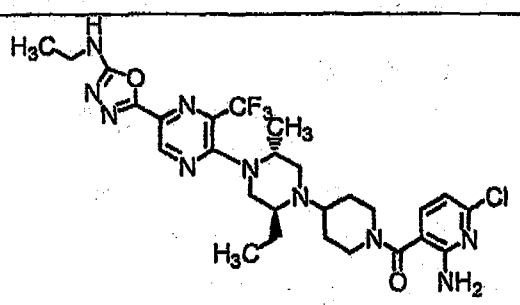
17



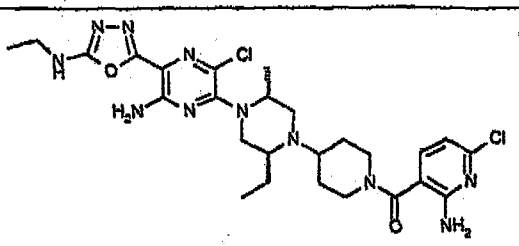
103

177

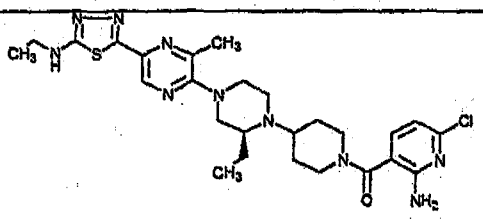
176



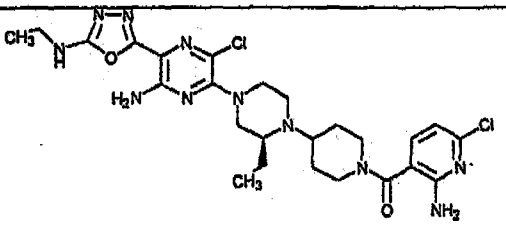
98



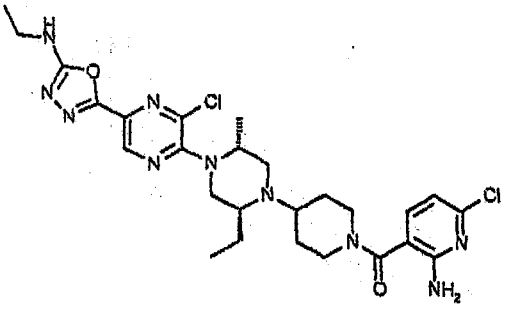
93



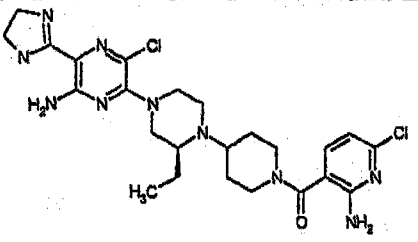
13



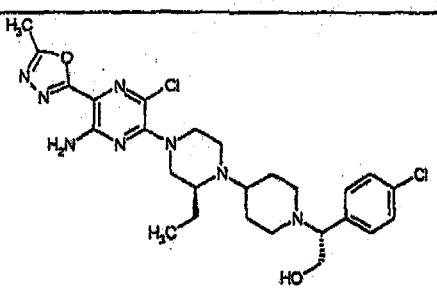
14



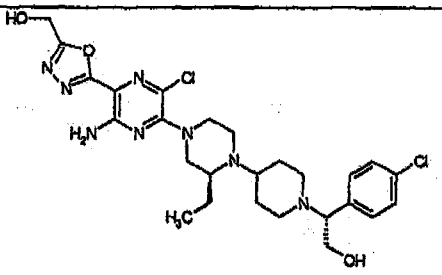
100



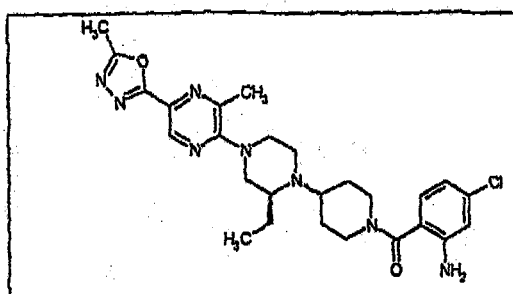
24



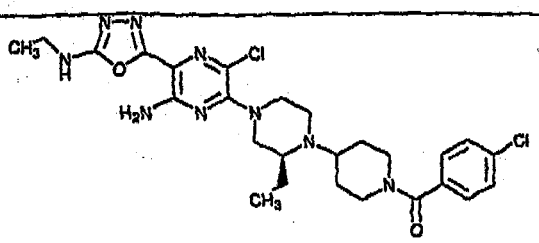
5



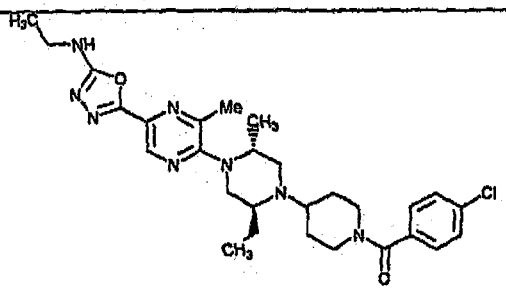
6



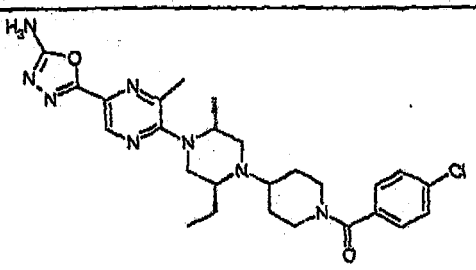
21



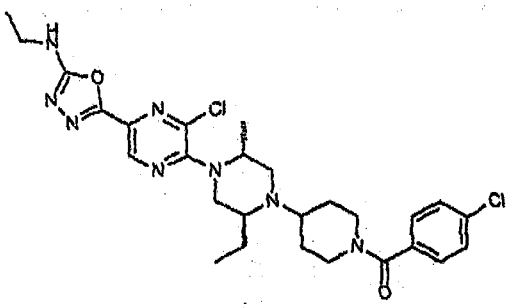
20



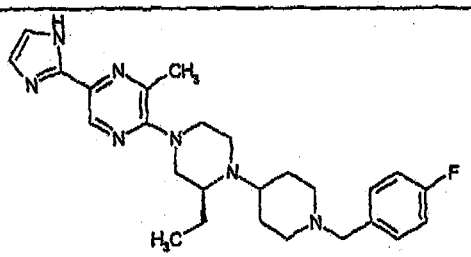
96



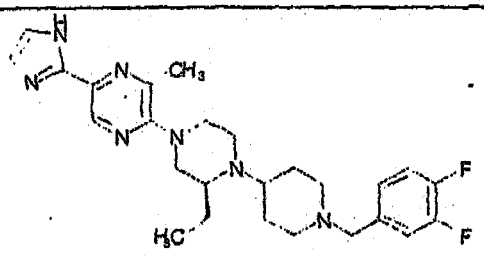
102



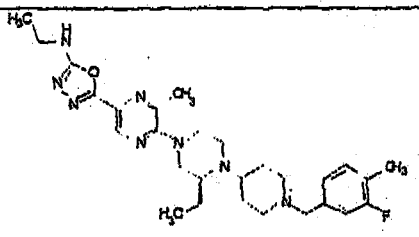
101



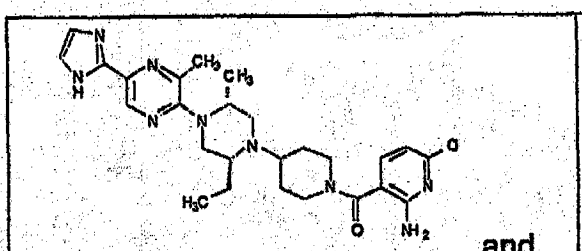
104



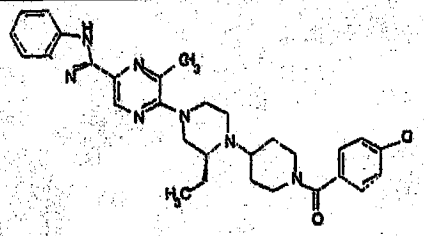
108



127



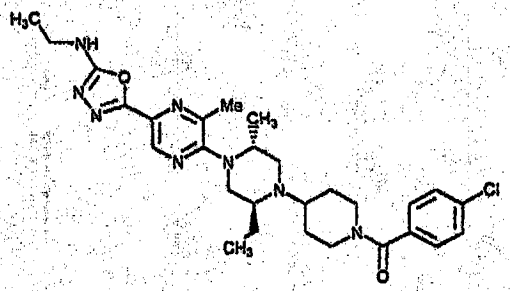
130 and



146

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

47. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

48. The compound according to claim 47, wherein said salt is a mesylate salt.

49. A compound according to Claim 1 in purified form.

50.. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, in combination with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

51. The pharmaceutical composition of claim 50, further comprising at least one additional agent, drug, medicament, antibody and/or inhibitor for treating a CXCR3 chemokine receptor mediated disease.

52. A method of treating a CXCR3 chemokine receptor mediated disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

53. A method according to Claim 52 comprising administering to the patient (a) an effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one additional agent, drug, medicament, antibody and/or inhibitor for treating a CXCR3 chemokine receptor mediated disease, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

180

54. The method according to Claim 52 wherein the compound binds to a CXCR3 receptor.

55. The method according to Claim 52 comprising administering: (a) a therapeutically effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group consisting of: disease modifying antirheumatic drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 selective inhibitors; COX-1 inhibitors; immunosuppressives; steroids; PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, TNF-alpha-convertase inhibitors, cytokine inhibitors, MMP inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, p38 inhibitors, biological response modifiers; anti-inflammatory agents and therapeutics.

56. The method according to Claim 52 wherein the disease is an inflammatory disease.

57. A method of inhibiting or blocking T-cell mediated chemotaxis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

58. A method of treating inflammatory bowel disease in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

59. The method according to Claim 58, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, sulfapyridine, anti-TNF compounds, anti-IL-12 compounds, corticosteroids, glucocorticoids, T-cell receptor directed therapies, immunosuppresives, methotrexate, azathioprine, and 6-mercaptopurines.

60. A method of treating or preventing graft rejection in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient a therapeutically

effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

61. The method according to Claim 60, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: cyclosporine A, FK-506, FTY720, beta-interferon, rapamycin, mycophenolate, prednisolone, azathioprine, cyclophosphamide and an antilymphocyte globulin.

62. A method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: beta-interferon, glatiramer acetate, corticosteroids, glucocorticoids, methotrexate, azothioprine, mitoxantrone, VLA-4 inhibitors, FTY720, anti-IL-12 compounds, and CB2-selective inhibitors.

63. A method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: methotrexate, cyclosporin, leflunomide, sulfasalazine, corticosteroids, β-methasone, β-interferon, glatiramer acetate, prednisone, etonercept, and infliximab.

64. A method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: (a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: non-steroidal anti-inflammatory agents, COX-2 inhibitors, COX-1 inhibitors, immunosuppressives, cyclosporine, methotrexate, steroids, PDE IV inhibitors, anti-TNF-α compounds, MMP inhibitors, corticosteroids, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, caspase (ICE)

182

inhibitors and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

65. A method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, steroids, corticosteroids, anti-TNF-*α* compounds, anti-IL compounds, anti-IL-23 compounds, vitamin A and D compounds and fumarates.

66. A method of treating ophthalmic inflammation or dry eye in a patient in need of such treatment the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of: a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one compound selected from the group consisting of: immunosuppressives, cyclosporins, methotrexate, FK506, steroids, corticosteroids, and anti-TNF-*α* compounds.

67. A method of treating a disease selected from the group consisting of: inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation, tuberculoid leprosy and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof.

68. A method of treating a disease selected from the group consisting of: inflammatory disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, graft rejection, psoriasis, fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses and tuberculoid leprosy, ophthalmic inflammation, type I diabetes, viral meningitis and cancer in a patient in need of such treatment, such method comprising administering to the patient an effective amount of (a) at least one compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof concurrently or sequentially with (b) at least one medicament selected from the group

PIPERAZINAS SUSTITUIDAS CON HETEROCICLOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE CXCR3

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a piperazinas sustituidas con heterociclos novedosas con actividad antagonista de CXCR3, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de tales antagonistas, uno o más de tales antagonistas en combinación con otros compuestos con actividad de quimiocina, o a uno o más de tales antagonistas en combinación con agentes inmunosupresores conocidos; los ejemplos no limitativos incluyen Metotrexato, interferón, ciclosporina, FK-506 y FTY720; métodos para preparar tales antagonistas y métodos para utilizar tales antagonistas para modular la actividad de CXCR3. Esta invención también revela métodos para utilizar tales antagonistas de CXCR3 para el tratamiento (los ejemplos no limitativos incluyen terapias paliativas, curativas y profilácticas) de enfermedades y afecciones que involucran a CXCR3. Las enfermedades y afecciones que involucran a CXCR3 incluyen, pero sin limitación, afecciones inflamatorias (psoriasis y enfermedades intestinales inflamatorias), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide), erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, diabetes tipo I, meningitis viral y lepra tuberculoide. La actividad antagonista de CXCR3 también ha sido indicada como terapia para la supresión del tumor en crecimiento así como también para el rechazo a injertos (por ejemplo rechazos a aloinjertos y xenoinjertos).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las quiomiocinas constituyen una familia de citoquinas producidas en la inflamación y regulan el reclutamiento de leucocitos (Baggiolini, M. *et al., Adv. Immunol.*, 55: 97-179 (1994); Springer, T. A., *Annual Rev. Physio.*, 57: 827-872 (1995); y Schall, T. J. y K. B. Bacon, *Curr. Opin. Immunol*, 6: 865-873 (1994)).

C. 213848
D. P. G.

Las quiomiocinas tienen la capacidad de inducir de manera selectiva la quimiotaxis de los elementos figurados de la sangre (distintos de los glóbulos rojos), incluyendo leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como células T y células B. Además de estimular la quimiotaxis, las quiomiocinas pueden inducir de manera selectiva otros cambios en células reactivas, incluyendo cambios en la forma celular, alzas transitorias en la concentración de iones calcio intracelulares libres ($[Ca^{2+}]_i$), exocitosis granular, regulación por aumento de integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ej., leucotrienos) y estallido respiratorio, asociados con la activación de leucocitos. De esta manera, las quiomiocinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, causando la liberación del mediador inflamatorio, la quimiotaxis y la extravasación a sitios de infección o inflamación.

Las quiomiocinas se relacionan en estructura primaria y comparten cuatro cisteínas conservadas, que forman enlaces disulfuro. Tomando como base este motivo de cisteína conservado, la familia puede dividirse en distintas ramas, incluyendo las quiomiocinas C-X-C (α-quiomiocinas) donde se separan las dos primeras cisteínas conservadas mediante un residuo intermedio (por ej., IL-8, IP-10, Mig, I-TAC, PF4, ENA-78, GCP-2, GROα, GROß, GROδ, NAP-2, NAP-4), y las quiomiocinas C-C (β-quiomiocinas), donde las dos primeras cisteínas conservadas son residuos adyacentes (por ej., MIP-1α, MIP-1ß, RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, I-309) (Baggiolini, M. y Dahinden, C. A., *Immunology Today*, 15 : 127-133 (1994)). La mayoría de las quiomiocinas CXC atraen leucocitos neutrófilos. Por ejemplo, las quiomiocinas CXC interleuquina-8 (IL-8), GRO alfa (αGRO), y el péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2) son potentes quimioatractores y activadores de neutrófilos. Las quiomiocinas CXC denominadas Mig (monocina inducida por interferón gamma) e IP-10 (proteína de

186 185

10 kDa inducible por interferón gamma) son particularmente activas en inducir la quimiotaxis de los linfocitos activados de sangre periférica.

Las quiomiocinas CC son en general menos selectivas y pueden atraer una variedad de tipos de células leucocitarias, incluyendo monocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos T y células matadoras naturales. Las quiomiocinas CC tales como las proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas en Activación, Linfocitos T Normales Expresados y Secretados), y las proteínas inflamatorias macrófagas 1α y 1β (MIP-1α y MIP-1β) han sido caracterizadas como quimioatractoras y activadoras de monocitos o linfocitos, pero no parecen ser quimioatractoras para los neutrófilos.

Un receptor de quimiocinas que se une a las quiomiocinas CXC IP-10 y Mig se ha clonado, caracterizado (Loetscher, M. *et al., J. Exp. Med.,* 184: 963-969 (1996)) y denominado CXCR3,. CXCR3 es un receptor acoplado a la proteína G con siete dominios que se extienden a través de la membrana, y se ha descubierto que se expresa de manera restringida en células T activadas, preferentemente células Th1 humanas. Al unirse al ligando apropiado, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de la proteína G asociada que resulta en un rápido incremento en la concentración del calcio intracelular.

El receptor CXCR3 media la movilización y quimiotaxis del Ca^{2+} (ión calcio) en respuesta a IP-10 y Mig. Las células que expresan CXCR3 no exhiben respuesta significativa a las quiomiocinas CXC IL-8, GROα, NAP-2, GCP-2 (proteína-2 quimiotáctica de granulocitos), ENA78 (péptido 78 activador de neutrófilos derivados del epitelio), PF4 (factor 4 plaquetario), o las quiomiocinas CC MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-Iα, MIP-1ß, RANTES, I309, eotaxina o linfotactina. Además, se ha descubierto también que un tercer ligando para CXCR3, I-TAC (Quimioatractor Alfa de células T inducible por Interferón), se une

187 ~~189~~ 186

al receptor con alta afinidad y media respuestas funcionales (Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187: 2009-2021 (1998)).

Son dignos de mención la expresión restringida de CXCR3 humana en linfocitos T activados y la selectividad de ligando de CXCR3. El receptor humano se expresa de manera elevada en linfocitos T activados por IL-2, pero no ha sido detectado en linfocitos T, monocitos o granulocitos en reposo (Qin, S. *et al., J. Clin. Invest.*, 101: 746-754 (1998)). Estudios adicionales sobre la distribución del receptor indican que son en su mayoría las células $CD3^+$ las que expresan CXCR3, incluyendo células que son $CD95^+$, $CD45RO^+$, y $CD45RA^{bajo}$, un fenotipo consistente con activación previa, aunque una proporción de células $CD20^+$ (B) y $CD56^+$ (NK) también expresan este receptor. Es de interés la expresión selectiva en linfocitos T activados, debido a que otros receptores para quiomiocinas que han sido reportados como atractores de linfocitos (por ej., MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES) también son expresados por granulocitos, tales como neutrófilos, eosinófilos y basófilos, como así también monocitos. Estos resultados sugieren que el receptor CXCR3 se encuentra involucrado en el reclutamiento selectivo de células T efectoras.

El CXCR3 reconoce las quiomiocinas CXC inusuales, denominadas IP-10, Mig e I-TAC. Aunque éstas pertenecen a la subfamilia CXC, en contraste con IL-8 y otras quiomiocinas CXC que son quimioatractores potentes para neutrófilos, los blancos primarios de IP-10, Mig e I-TAC son los linfocitos, en particular las células efectoras tales como linfoctios T activados o estimulados y las células matadoras naturales (NK) (Taub, D. D. *et al., J Exp. Med.*, 177: 18090-1814 (1993); Taub, D. D. *et al., J. Immunol.*, 155: 3877-3888 (1995); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187: 2009-2021 (1998)). (Las células NK son linfocitos granulares grandes, carecen de un receptor específico para células T para reconocimiento de antígenos, pero poseen actividad citolítica contra células tales como células

188 190 187

tumorales y células viralmente infectadas.) Consistentemente, IP-10, Mig e I-TAC carecen del motivo ELR, un epítope esencial de unión en aquellas quiomiocinas CXC que inducen de manera eficiente la quimiotaxis de neutrófilos (Clark-Lewis, I. *et al., J. Biol. Chem.* 266: 23128-23134 (1991); Hebert, C. A. *et al., J. Biol. Chem.*, 266 : 18989-18994 (1991); y Clark-Lewis, 1. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90 : 3574-3577 (1993)). Además, se ha informado que tanto la Mig recombinante humana como la IP-10 recombinante humana inducen el flujo de calcio en linfocitos infiltrantes en tumores (TIL) (Liao, F. *et al., J Exp. Med*, 182: 1301-1314 (1995)). Mientras que se ha informado que el IP-10 induce la quimiotaxis de monocitos *in vitro* (Taub, D. D. *et al., J. Exp. Med.*, 177: 1809-1814 (1993), no se ha identificado el receptor responsable), las Mig e I-TAC humanas aparentan ser altamente efectivas, y no exhiben semejante efecto (Liao, F. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 1301-1314 (1995); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187: 2009-2021 (1998)). La expresión IP-10 se induce en una variedad de tejidos en afecciones inflamatorias tales como psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide así como también tumores, y en estudios con modelos animales, por ejemplo glomerulonefritis experimental y encefalomielitis alérgica experimental. IP-10 tiene un potente efecto antitumoral *in vivo* que depende de las células T, se informa que es un inhibidor de la angiogénesis *in vivo* y puede inducir la quimiotaxis y desgranulación *in vitro* de células NK, sugiriendo un rol como mediador del reclutamiento y desgranulación de células NK (en la destrucción de células tumorales, por ejemplo) (Luster, A. D. y P. Leder, *J. Exp. Med.*, 178: 1057-1065 (1993); Luster, A. D. *et al., J Exp. Med.* 182: 219-231 (1995); Angiolillo, A. L. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 155-162 (1995); Taub, D. D. *et al., J. Immunol.*, 155: 3877-3888 (1995)). Los patrones de expresión de IP-10, Mig e I-TAC son también diferentes a los de otras quiomiocinas CXC en el hecho de que la expresión de cada una

es inducida por el interferón-gamma (IFNδ), mientras la expresión de IL-8 es regulada por disminución por el IFNδ (Luster, A. D. *et al., Nature*, 315 : 672-676 (1985); Farber, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87 : 5238-5242 (1990); Farber, J. M., *Biochem. Biofys. Res. Commun.*, 192 (1): 223-230 (1993), Liao, F. *et al., J. Exp. Med.*, 182: 1301-1314 (1995); Seitz, M. *et al., J. Clin. Invest.*, 87 : 463-469 (1991); Galy, A. H. M. y H. Spits, *J. Immunol.*, 147: 3823-3830 (1991); Cole, K. E. *et al., J. Exp. Med.*, 187 : 2009-2021 (1998)).

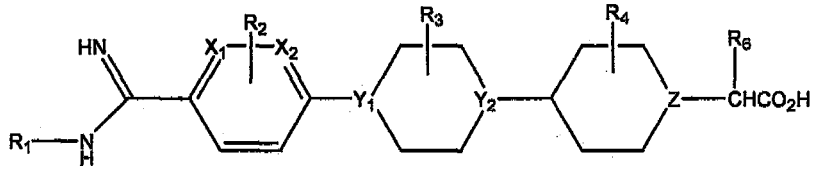
Las quiomiocinas se reconocen como los mediadores, por largo tiempo buscados, del reclutamiento de linfocitos. Se ha descubierto que varias quiomiocinas CC producen quimiotaxis en linfocitos (Loetscher, P. *et al., FASEB J.*, 8: 1055-1060 (1994)), sin embargo, son también activas sobre los granulocitos y monocitos (Uguccioni, M. *et al., Eur. J. Immunol.*, 25 : 64-68 (1995); Baggiolini, M. y C. A. Dahinden, *Immunol. Today*, 15 : 127-133 (1994)). La situación es diferente para IP-10, Mig e I-TAC, que son selectivas en su acción sobre linfocitos, incluyendo linfocitos T activados y células NK, y que se unen al CXCR3, un receptor que no reconoce muchas otras quiomiocinas y que manifiesta un patrón selectivo de expresión.

En vista de estas observaciones, es razonable concluir argumentando que la formación de los infiltrados característicos en lesiones inflamatorias, tales como, por ejemplo, lesiones de hipersensibilidad de tipo retardado, sitios de infección viral y ciertos tumores, es un proceso mediado vía CXCR3 y regulado por la expresión de CXCR3. Los linfocitos, en particular los linfocitos T, portadores de un receptor CXCR3 como resultado de la activación pueden ser reclutados dentro de las lesiones inflamatorias, sitios de infección y/o tumores por IP-10, Mig y/o I-TAC, que pueden ser inducidas localmente por el interferón-gamma. De esta manera, CXCR3 desempeña un rol en el reclutamiento selectivo de linfocitos, en particular de las células efectoras tales como linfocitos T activados o estimulados.

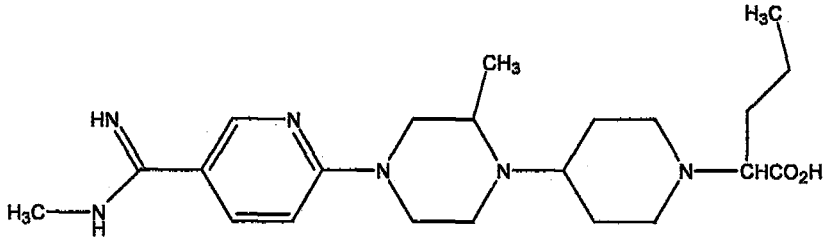
190 192
189

Por consiguiente, las células T activadas y efectoras se han vinculado con una cantidad de estados de enfermedad tales como rechazo a injertos, inflamación, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y psoriasis. De esta manera, CXCR3 representa un blanco prometedor para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos.

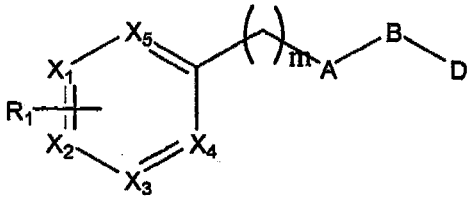
Se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 93/10091 (Solicitante: Glaxo Group Limited, Publicada el 27 de Mayo de 1993), la cual revela derivados de ácido piperidinacético como inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre dependiente de fibrinógeno que tienen la fórmula:



Es un compuesto ilustrativo de esa serie:



También se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 99/20606 (Solicitante: J. Uriach & CIA. S.A., Publicada 29 de Abril de 1999) la cual revela piperazinas como inhibidores de la agregación plaquetaria que tienen la fórmula:



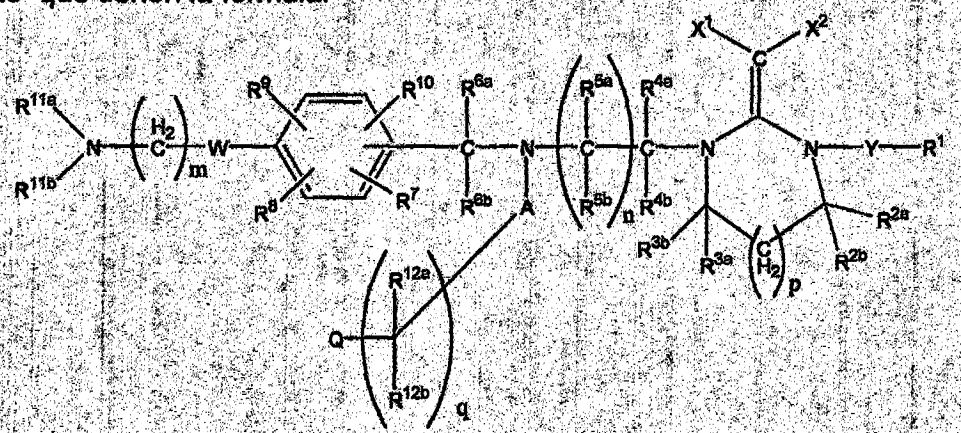
191/193
190

También se hace referencia a la Solicitud de Patente de USA No. US 2002/0018776 A1 (Solicitante: Hancock, et al. Publicada el 14 de Febrero de 2002) la cual revela métodos para tratar el rechazo a injertos.

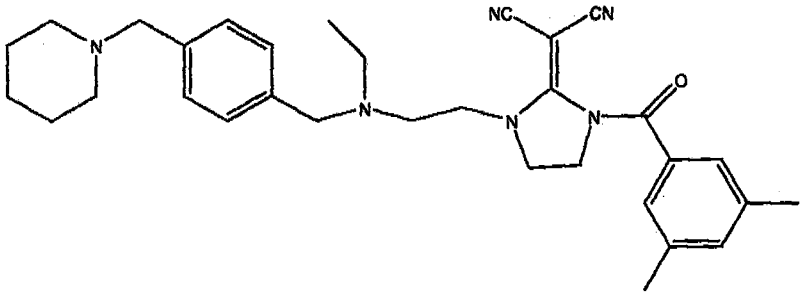
También se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 03/098185 A2 (Solicitante: Renovar, Inc., Publicada el 27 de Noviembre de 2003) la cual revela métodos de diagnóstico y predicción del rechazo de órganos transplantados mediante detección de quiomiocinas, por ejemplo las quiomiocinas CXCR3 y CCL en orina.

También se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 03/082335 A1 (Solicitante: Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd., Publicada el 9 de Octubre de 2003) la cual revela métodos para seleccionar un ligando de CXCR3 y métodos de diagnóstico de la diabetes tipo 2 mediante la detección de la dosis de expresión de un ligando de CXCR3 en una muestra biológica.

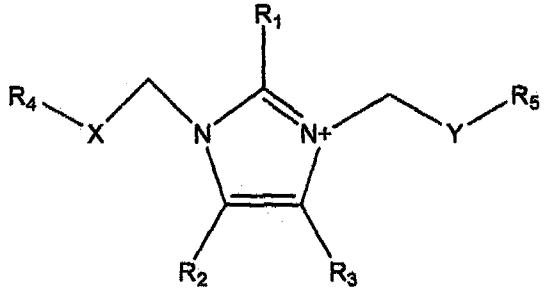
También se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 02/085861 (Solicitante: Millennium Pharmaceuticals, Inc. Publicada el 31 de Octubre de 2002) la cual revela compuestos de imidazolidina y su uso como antagonistas de CXCR3 que tienen la fórmula:



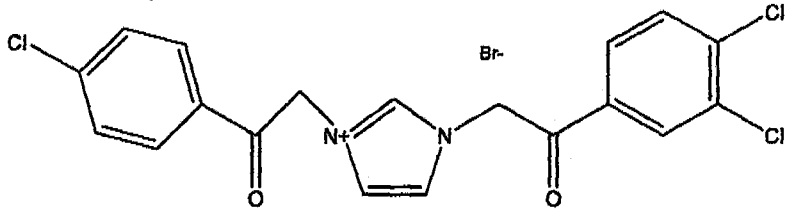
Es un compuesto ilustrativo de esa serie:



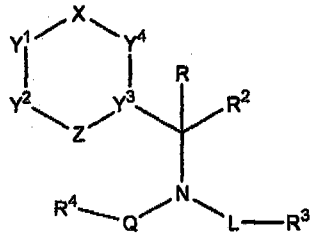
También se hace referencia a la Publicación PCT No. WO 03/101970 (Solicitante: Smithkline Beecham Corporation, Publicada el 11 de Diciembre de 2003) la cual revela compuestos de imidazolio y su uso como antagonistas de CXCR3 que tienen la fórmula:



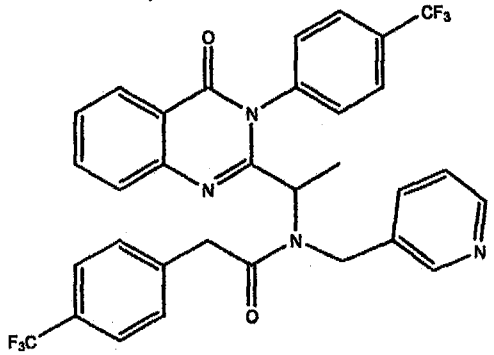
Es un compuesto ilustrativo de esa serie:



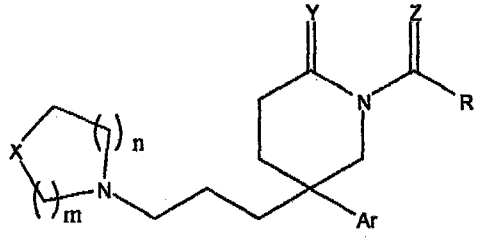
También se hace referencia a la Solicitud de Patente de USA No. US 2003/0055054 A1 (Solicitante: Medina et al, Publicada el 20 de Marzo de 2003) y la patente de USA relacionada 6 794 379 B2 ((Solicitante: Medina et al, Publicada el 21 de Septiembre de 2004) las cuales revelan compuestos con actividad de CXCR3 que tienen la fórmula:



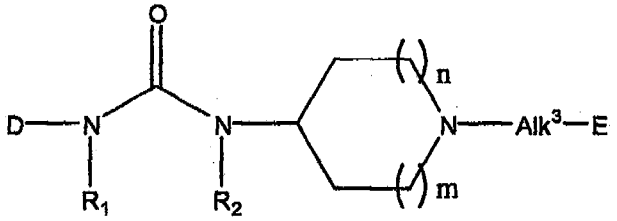
Es un compuesto ilustrativo de esa serie:



También se hace referencia a la Patente de USA No. 6124319 (Solicitante: MacCoss *et al.*, publicada el 6 de Septiembre de 2000) la cual revela compuestos útiles como moduladores de receptores de quimiocinas que tienen la fórmula:

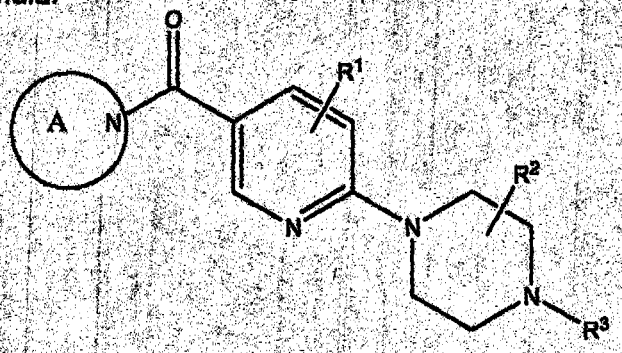


También se hace referencia a la Publicación PCT WO 03/070242 A1 (Solicitante: CELLTECH R& D limited, Publicada el 28 de Agosto de 2003) la cual revela compuestos útiles como "inhibidores de receptores de quimiocinas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias" que tienen la fórmula:



También se hace referencia a la Publicación PCT WO 04/074287 A1, WO 04/074273 A1, WO 04/ 74278 (Solicitante: AstraZeneca R & D Publicada el 19 de

Febrero de 2004) la cual revela derivados de piridina, procesos para su preparación y su uso en la modulación de enfermedades autoinmunes que tienen la fórmula:



donde R^3 es fenilo, o un anillo aromático de 5 o 6 miembros con 1 o más átomos de nitrógeno.

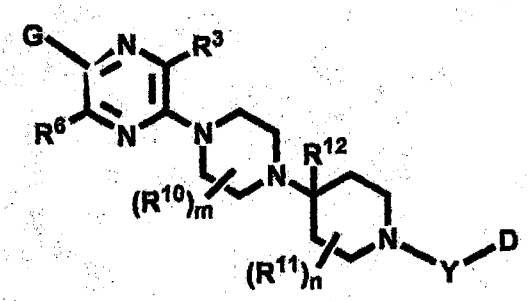
Existe la necesidad de compuestos capaces de modular la actividad de CXCR3. Por ejemplo, existe la necesidad de nuevos tratamientos y terapias para enfermedades y afecciones asociadas con CXCR3 tales como afecciones inflamatorias (psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide) y rechazo a injertos (rechazos a aloinjertos y xenoinjertos, por ejemplo) así como también enfermedades infecciosas, cánceres y tumores, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, diabetes tipo I, meningitis viral y lepra tuberculoide.

Existe la necesidad de métodos de tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades y afecciones asociadas con CXCR3. Existe la necesidad de métodos para modular la actividad de CXCR3 utilizando los compuestos provistos en la presente.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En sus muchas realizaciones, la presente invención revela un compuesto que tiene la estructura general expuesta en la Fórmula 1:

195
199



Fórmula 1

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo, donde:

G representa un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto -C=N- como parte del anillo heteroarilo o heterociclenilo, dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo contiene en forma opcional y adicional uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en N, N(→O), O, S, S(O) y $S(O_2)$ sobre el anillo, las cuales restos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente, además donde dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo puede ser (i) no sustituido, o (ii) sustituido en forma opcional e independiente en uno o más átomos de carbono anulares con uno o más sustituyentes R^9, o en uno o más átomos de nitrógeno anulares con uno o más sustituyentes R^8, donde dichos sustituyentes R^8 y R^9 pueden ser iguales o diferentes;

Los restos R^3 y R^6 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, aralquilo, -CN, CF_3, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxialquilo, $-N=CH-(R^{31})$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$ y $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$;

Los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)-aril-halógeno, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $CH_2)_qC(=O)OR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, o $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

196 /195
195

Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, amidinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=S)N(R^{30})_2$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})S(O_2)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-SO_2N(R^{30})_2$, =O y =S;

Los restos R^{10} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilalquilo, $-CO_2H$, hidroxialquilo, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$,$-OR^{30}$, halógeno, =O y $-C(=O)R^{31}$;

Los restos R^{11} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, alquilarilo, arilalquilo, carboxamida, CO_2H, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-OR^{30}$, halógeno, = O, y $-C(=O)R^{31}$;

Los restos R^{12} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, -CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$ y $-S(O_2)R^{31}$;

El anillo D es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de cinco a nueve miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados en forma independiente de O, S o N, donde el anillo D no se sustituye o se sustituye en forma opcional con de 1 a 5 restos R^{20} seleccionadas en forma independiente;

Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio,

alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alquiniloC$(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$; o alternativamente se vinculan juntas dos restos R^{20} para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

Los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, carboxamido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alquiniloC$(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$,

198200
297

$-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$;

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_r N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CHR^{13})-$, $-C(=O)-(CHR^{13})_r-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroaril-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ y $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; o alternativamente Y es cicloalquilo, heterociclenilo, o heterociclilo donde el cicloalquilo, heterociclenilo, o heterociclilo se fusiona con el anillo D;

Los restos R^{13} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, espiroalquilo, $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CHR^{30})_qOH$, $-(CHR^{30})_qOR^{31}$, $-(CHR^{30})_qNH_2$, $-(CHR^{30})_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-NH_2$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OH$, OR^{30}, $-SO_2N(R^{30})_2$ y $-SO_2(R^{31})$;

Los restos R^{30} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -cicloalquilalquilo, CN, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalquil$, $-(CH_2)_qOalquilarilo$, $-(CH_2)_qOarilo$, $-(CH_2)_qOaralquilo$, $-(CH_2)_qOcicloalquilo$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalquilo$, $-(CH_2)_qN(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qNHalquilarilo$, $-(CH_2)_qNHarilo$, $-(CH_2)_qNHaralquilo$, $-(CH_2)_qNHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)O$-alquilo, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2arilo$, $-(CH_2)_qSO_2aralquilo$,

199207

-$(CH_2)_qSO_2$cicloalquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$alquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$alquilarilo, -$(CH_2)_qNSO_2$arilo, -$(CH_2)_qNSO_2$aralquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$cicloalquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHalquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHalquilarilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHarilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHaralquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

Los restos R^{31} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -$(CH_2)_qOH$, -$(CH_2)_qO$alquilo, -$(CH_2)_qO$alquilarilo, -$(CH_2)_qO$arilo, -$(CH_2)_qO$aralquilo, -$(CH_2)_qO$cicloalquilo, -$(CH_2)_qNH_2$, -$(CH_2)_q$NHalquilo, -$(CH_2)_qN$(alquilo)$_2$, -$(CH_2)_q$NHalquilarilo, -$(CH_2)_q$NHarilo, -$(CH_2)_q$NHaralquilo, -$(CH_2)_q$NHcicloalquilo, -$(CH_2)_qC(=O)$NHalquilo, -$(CH_2)_qC(=O)N$(alquilo)$_2$, -$(CH_2)_qC(=O)$NHalquilarilo, -$(CH_2)_qC(=O)$NHarilo, -$(CH_2)_qC(=O)$NHaralquilo, -$(CH_2)_qC(=O)$NHcicloalquilo, -$(CH_2)_qSO_2$alquilo, -$(CH_2)_qSO_2$alquilarilo, -$(CH_2)_qSO_2$arilo, -$(CH_2)_qSO_2$aralquilo, -$(CH_2)_qSO_2$cicloalquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$alquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$alquilarilo, -$(CH_2)_qNSO_2$arilo, -$(CH_2)_qNSO_2$aralquilo, -$(CH_2)_qNSO_2$cicloalquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHalquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHalquilarilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHarilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHaralquilo, -$(CH_2)_qSO_2$NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

m es 0 a 4;

n es 0 a 4;

cada q puede ser igual o diferente, seleccionándose cada una en forma independiente de1 a 5; y

r es 1 a 4;

con la condición que no haya dos dobles enlaces adyacentes en ningún anillo, y que cuando se sustituye un nitrógeno mediante dos grupos alquilo, dichos

dos grupos alquilo pueden opcionalmente unirse uno con otro para formar un anillo.

En otra realización, la presente invención revela el compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo, donde:

G representa un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto -C=N- como parte del anillo heteroarilo o heterociclenilo, dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo contiene en forma opcional y adicional uno o más restoss seleccionadas del grupo que consiste en N, N(→O), O, S, S(O) y $S(O_2)$ sobre el anillo, las cuales restos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente, además donde dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo puede ser (i) no sustituido, o (ii) sustituido en forma opcional e independiente en uno o más átomos de carbono anulares con uno o más sustituyentes R^9, o en uno o más átomos de nitrógeno anulares con uno o más sustituyentes R^8, donde dichos sustituyentes R^8 y R^9 pueden ser iguales o diferentes;

Los restos R^3 y R^6 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, aralquilo, -CN, CF_3, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxialquilo, -N=CH-(R^{31}), -C(=O)N(R^{30})$_2$, -N(R^{30})$_2$, -OR^{30}, -SO_2(R^{31}), -N(R^{30})C(=O)N(R^{30})$_2$ y-N(R^{30})C(=O)R^{31};

Los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -$(CH_2)_q$OH, -$(CH_2)_q$OR^{31}, -$(CH_2)_q$NH_2, -$(CH_2)_q$NHR^{31}, -$(CH_2)_q$C(=O)NHR^{31}, $CH_2)_q$C(=O)OR^{31}, -$(CH_2)_q$SO_2R^{31}, -$(CH_2)_q$NSO_2R^{31}, o -$(CH_2)_q$SO_2NHR^{31};

Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, amidinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo,

hidroxilo, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=S)N(R^{30})_2$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})S(O_2)R^{31}$, $-N(R^{30})$ $C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, $-SO_2N(R^{30})_2$, =O y =S;

Los restos R^{10} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilalquilo, $-CO_2H$, hidroxialquilo, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$,$-OR^{30}$, halógeno, =O, y $-C(=O)R^{31}$;

Los restos R^{11} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, alquilarilo, arilalquilo, carboxamida, CO_2H, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-OR^{30}$, halógeno, = O y $-C(=O)R^{31}$;

Los restos R^{12} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, -CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$ y $-S(O_2)R^{31}$;

El anillo D es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de cinco a nueve miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados en forma independiente de O, S o N, donde el anillo D no se sustituye o se sustituye en forma opcional con de 1 a 5 restos R^{20} seleccionadas en forma independiente;

Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo,

heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquiniloC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$; o alternativamente dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

Los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, carboxamido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$,

203 205 202

$-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$;

Y se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_r N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroarilo-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ y $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; o alternativamente Y es cicloalquilo, heterociclenilo, o heterociclilo donde el cicloalquilo, heterociclenilo, o heterociclilo se fusiona con el anillo D;

los restos R^{13} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, espiroalquilo, -CN, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CHR^{30})_qOH$, $-(CHR^{30})_qOR^{31}$, $-(CHR^{30})_qNH_2$, $-(CH\ R^{30})_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-NH_2$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, -OH, OR^{30}, $-SO_2N(R^{30})_2$, y $-SO_2(R^{31})$;

los restos R^{30} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, CN, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalquilo$, $-(CH_2)_qOalquilarilo$, $-(CH_2)_qOarilo$, $-(CH_2)_qOaralquilo$, $-(CH_2)_qOcicloalquilo$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalquilo$, $-(CH_2)_qN(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qNHalquilarilo$, $-(CH_2)_qNHarilo$, $-(CH_2)_qNHaralquilo$, $-(CH_2)_qNHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)O$-alquilo, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2arilo$, $-(CH_2)_qSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qNSO_2arilo$, $-(CH_2)_qNSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHarilo$,

204206
2003

$-(CH_2)_qSO_2NH$aralquilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$cicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

Los restos R^{31} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qO$alquilo, $-(CH_2)_qO$alquilarilo, $-(CH_2)_qO$arilo, $-(CH_2)_qO$aralquilo, $-(CH_2)_qO$cicloalquilo, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNH$alquilo, $-(CH_2)_qN$(alquilo)$_2$, $-(CH_2)_qNH$alquilarilo, $-(CH_2)_qNH$arilo, $-(CH_2)_qNH$aralquilo, $-(CH_2)_qNH$cicloalquilo, $-(CH_2)_qC(=O)NH$alquilo, $-(CH_2)_qC(=O)N$(alquilo)$_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NH$alquilarilo, $-(CH_2)_qC(=O)NH$arilo, $-(CH_2)_qC(=O)NH$aralquilo, $-(CH_2)_qC(=O)NH$cicloalquilo, $-(CH_2)_qSO_2$alquilo, $-(CH_2)_qSO_2$alquilarilo, $-(CH_2)_qSO_2$arilo, $-(CH_2)_qSO_2$aralquilo, $-(CH_2)_qSO_2$cicloalquilo, $-(CH_2)_qNSO_2$alquilo, $-(CH_2)_qNSO_2$alquilarilo, $-(CH_2)_qNSO_2$arilo, $-(CH_2)_qNSO_2$aralquilo, $-(CH_2)_qNSO_2$cicloalquilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$alquilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$alquilarilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$arilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$aralquilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$cicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

m es 0 a 4;

n es 0 a 4;

cada q puede ser igual o diferente, seleccionándose cada una en forma independiente de1 a 5; y

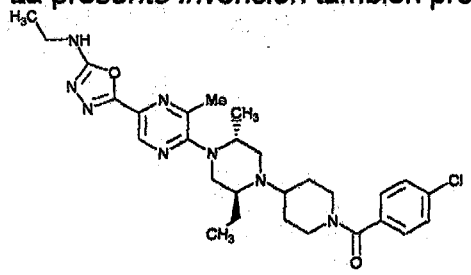
r es 1 a 4;

con la condición que no haya dos dobles enlaces adyacentes en ningún anillo, y que cuando se sustituye un nitrógeno mediante dos grupos alquilo, dichos dos grupos alquilo pueden opcionalmente unirse uno con otro para formar un anillo.

La frase "G representa un anillo heteroarilo o heterocicloalquenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto -C=N-" significa que G representa, en una manera

no limitativa, restos tales como dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, dihidrotiazol, tiazol, triazol, tetrazol y similares. Estas restos pueden sustituirse en forma opcional sobre el/los carbono(s) anulares con uno o más grupos R^9 como se expone con anterioridad, o sobre el/los nitrógeno(s) con uno o más grupos R^8 como se expone con anterioridad.

La presente invención también provee un compuesto de fórmula



o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo. En una realización, la sal aceptable para uso farmacéutico es una sal de mesilato de este compuesto.

Es una característica adicional de la invención una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de Fórmula 1 junto con al menos un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

La invención provee métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, así como también métodos para tratar enfermedades, por ejemplo, tratamiento (por ej., terapia paliativa, terapia curativa, terapia prdeiláctica) de ciertas enfermedades y afecciones por ej., enfermedades inflamatorias (por ej. psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias), enfermedades autoimmunes (por ej. artritis reumatoide, esclerosis múltiple), rechazo a injertos (por ej. rechazo a aloinjerto, rechazo a xenoinjerto), inflamación oftálmica u ojo seco, enfermedades infecciosas y tumores . La invención provee un método para tratar una enfermedad mediada por la quimiocina CXCR3 en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de

206 208 205

al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

La invención provee métodos para tratar enfermedades, por ejemplo, tratamiento (por ej., terapia paliativa, terapia curativa, terapia prdeiláctica) de ciertas enfermedades y afecciones tales como enfermedades inflamatorias (por ej. psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias), enfermedades autoimmunes (por ej. artritis reumatoide, esclerosis múltiple), rechazo al injerto (por ej. rechazo al aloinjerto, rechazo del xenoinjerto), enfermedades infecciosas así como también cánceres y tumores, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, inflamación oftálmica u ojo seco, diabetes tipo I, meningitis viral y lepra tuberculoide, que comprenden administrar: (a) una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores (tales como ciclosporinas y metotrexato); esteroides (incluyendo corticosteroides tales como glucorticoides); inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de la TNF-alfa-convertasa (TACE), inhibidores de citoquinas, inhibidores de MMP, glucocorticoides, otros inhibidores de quimiocinas tales como CCR2 y CCR5, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de p38, modificadores de la respuesta biológica; agentes anti-inflamatorios y terapéuticos.

La invención también provee un método para modular (inhibir o promover) una respuesta inflamatoria en un individuo necesitado de dicha terapia. El método comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de de un compuesto (por ej., moléculas orgánicas pequeñas) que inhibe o promueve la

función de CXCR3 de mamíferos en un individuo necesitado del mismo. También se revela un método para inhibir o bloquear la quimiotaxis mediada por células T en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de Fórmula 1 o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

También se revela un método para tratar enfermedades intestinales inflamatorias (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de Fórmula 1, o o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

También se revela un método para tratar enfermedades intestinales inflamatorias en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, sulfapiridina, compuestos anti-TNF, compuestos anti-IL-12, corticosteroides, glucocorticoides, terapias dirigidas a los receptores de células T (tales como anticuerpos anti-CD3), inmunosupresores, metotrexato, azatioprina, y 6-mercaptopurinas .

También se revela un método para tratar el rechazo al injerto en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

También se revela un método para tratar el rechazo al injerto en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de

Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: ciclosporina A, FK-506, FTY720, interferón beta, rapamicina, micdeenolato, prednisolona, azatioprina, ciclofosfamida y una globulina anti-linfocitos.

También se revela un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: interferón beta, acetato de glatiramer, corticosteroides, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrone, inhibidores de VLA-4, FTY720, compuestos anti-IL-12 e inhibidores selectivos de CB2.

También se revela un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunomida, sulfasalazina, corticosteroides, β-metasona,, interferón-β, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept e infliximab.

También se revela un método para tratar la artritis reumatoide en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento

seleccionado del grupo que consiste en: agentes antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, ciclosporina, metotrexato, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos CB2, inhibidores de caspasa (ICE) y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

También se revela un método para tratar la psoriasis en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, esteroides, corticosteroides, compuestos anti-TNF-α, compuestos anti-IL, compuestos anti-IL-23, compuestos y fumaratos de vitaminas A y D.

También se revela un método para tratar la inflamación oftálmica (incluyendo, por ej., uveítis, inflamación intraocular del segmento posterior, síndrome de Sjogren) u ojo seco en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, FK506, esteroides, corticosteroides, y compuestos anti-TNF-α.

También se revela un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo

retardado, inflamación oftálmica (incluyendo, por ej., uveítis, inflamación intraocular del segmento posterior y síndrome de Sjogren), lepra tuberculoide y cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

La invención también provee un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide, inflamación oftálmica, diabetes tipo I, meningitis viral y cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica; agentes anti-inflamatorios y terapéuticos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos utilizados en la presente tienen sus significados ordinarios y los significados de dichos términos son independientes de la aparición de los mismos. No obstante y excepto donde se afirme lo contrario, las siguientes

definiciones aplicadas a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, nombres químicos, nombres comunes, y estructuras químicas pueden utilizarse de forma indistinta para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican sin importar si un término se utiliza por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como también a Los restos "alquilo" de "hidroxialquilo," "haloalquilo," "alcoxi," etc.

Según lo utilizado con anterioridad, y a través de la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, deberán entenderse como portadores de los siguientes significados:

"Acilo" significa un grupo H-C(=O)-, alquil-C(=O)-, alquenil-C(=O)-, alquinil-C(=O)-, cicloalquil-C(=O)-, cicloalquenil-C(=O)-, o cicloalquinil-C(=O)- donde los varios grupos son lo previamente descripto. El enlace resto progenitor se produce a través del átomo de carbono carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

"Alquenilo" significa un grupo alifático hidrocarbonado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que puede ser de cadena recta o ramificada y comprender aproximadamente de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se adjuntan a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa que hay aproximadamente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que pueden ser de cadena recta o ramificada. El grupo

alquenilo puede sustituirse mediante uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxil, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, aminosulfonilo, halo, carboxilo, carboxialquilo (los ejemplos no limitativos incluyen éster), alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (los ejemplos no limitativos incluyen ketona), -C(=O)heterociclilo, formilo (los ejemplos no limitativos incluyen aldehído), carboxamido (es decir amido, $-C(=O)NH_2$), $-C(=O)N(alquilo)_2$, -C(=O)NH(alquilo), $-C(=O)N(cicloalquilo)_2$, -C(=O)NH(cicloalquilo), -NHC(=O)alquilo, urea (*por ej.* $-NH(C=O)NH_2$, -NH(C=O)NH(alquilo), $-NH(C=O)NH(alquilo)_2$, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), guanidinilo, $-NHC(=NCN)NH_2$, $-NHC(=NCN)N(alquilo)_2$, carbamoílo (es decir $-CO_2NH_2$), NHC(=O)Oalquilo, $-CO_2N(alquilo)_2$, -NHC(=O))NH-$S(O)_2$alquilo, $-NHC(=O)N(alquil)_2$-$S(O)_2$alquilo, -NH-$S(O)_2$alquilo, -NH-$S(O)_2$heteroarilo, -N(alquil)-$S(O)_2$alquilo, -NH-$S(O)_2$arilo, -N(alquil)-$S(O)_2$arilo, -NH-$S(O)_2NH_2$, -NH-$S(O)_2$NHalquilo, $-NH-S(O)_2N(alquilo)_2$, alquiltiocarboxi, $-S(O)_2$alquilo, $-S(O)_2$arilo, $-OS(O)_2$alquilo, $-OS(O)_2$arilo, sulfonilurea (los ejemplos no limitativos incluyen NHC(=S)NHalquilo). Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo apropiados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquilo" significa un grupo alifático hidrocarbonado que puede ser de cadena recta o ramificada o una combinación de las mismas y comprender aproximadamente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo

inferior tales como metilo, etilo o propilo, se adjuntan a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que pueden ser de cadena recta o ramificada. El grupo alquilo puede sustituirse mediante uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquilo)$_2$, -NH(arilo), -N(arilo)$_2$, -NH(heteroarilo), -N(heteroarilo)$_2$, -NH(heterociclilo), N(heterociclilo)$_2$, halo, hidroxi, carboxilo, carboxialquilo (los ejemplos no limitativos incluyen éster), alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (los ejemplos no limitativos incluyen ketona), -C(=O)heterociclilo, formilo, carboxamido (es decir amido, -C(=O)NH$_2$), -C(=O)N(alquilo)$_2$, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)$_2$, -C(=O)NH(cicloalquilo), -NHC(=O)alquilo, -C(=O)NH(cicloalquilo)), -NHC(=O)alquilo, amidinilo, hidrazidilo, hidroxamato, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alquilo, urea (*por e.g* -NH(C=O)NH$_2$, -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)$_2$, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo)), guanidinilo, -NHC(=NCN)NH$_2$, -NHC(=NCN)N(alquilo)$_2$, carbamoílo (es decir -CO$_2$NH$_2$), -NHC(=O)Oalquilo, -CO$_2$N(alquilo)$_2$, -NHC(=O)NH-S(O)$_2$alquilo, -NHC(=O)N(alquil)-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$heteroarilo, -N(alquil)-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$arilo, -N(alquil)-S(O)$_2$arilo, -NH-S(O)$_2$NH$_2$, -NH-S(O)$_2$NHalquilo, -NH-S(O)$_2$N(alquilo)$_2$, tio, alquiltio, alquiltiocarboxi, -S(O)alquilo, -S(O)$_2$alquilo, -S(O)$_2$arilo, -OS(O)$_2$alquilo, -OS(O)$_2$arilo, sulfonilurea (los ejemplos no limitativos incluyen -NHC(=S)NHalquilo) y OSi(alquilo)$_3$. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

"Alquilheteroarilo" significa un grupo alquil-heteroaril- donde el alquilo es lo previamente descripto y el enlace al resto progenitor se produce a través del grupo heteroarilo.

"Alquilamino" significa un grupo $-NH_2$ o $-NH_3+$ donde uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno se reemplazan mediante un grupo alquilo según lo definido con anterioridad. El enlace a El resto progenitor se produce a través del nitrógeno.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- donde el alquilo y arilo son lo descripto en la presente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilarilo incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo. El enlace al resto progenitor se produce a través del arilo.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- donde el grupo alquilo es lo descripto en la presente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio apropiados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio. El enlace al resto progenitor se produce a través del azufre.

"Alquiltiocarboxi" significa un grupo alquil-S-C(=O)O-. Los grupos preferidos son aquellos donde el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto progenitor se produce a través del carboxi.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-$S(O)_2$-. Los grupos preferidos son aquellos donde el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto progenitor se produce a través del sulfonilo.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo alquil-S(O)-. Los grupos preferidos son aquellos donde el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto progenitor se produce a través del sulfinilo.

"Alquinilo" significa un grupo alifático hidrocarbonado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada y comprender aproximadamente de 2 a aproximadamente 15 átomos

de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se adjuntan a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa que hay aproximadamente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que pueden ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilo apropiados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, y decinilo. El grupo alquinilo puede sustituirse mediante uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquilo)$_2$, -NH(arilo), -N(arilo)$_2$, -NH(heteroarilo), -N(heteroarilo)$_2$, -NH(heterociclilo), N(heterociclilo)$_2$, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (los ejemplos no limitativos incluyen ketona), -C(=O)heterociclilo, carboxamido (es decir amido, -C(=O)NH$_2$), -C(=O)N(alquilo)$_2$, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)$_2$, -C(=O)NH(cicloalquilo), alquilC(=O)NH-, -NHC(=O)alquilo, urea (*por e.g* -NH(C=O)NH$_2$), -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)$_2$, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), -S(O)$_2$alquilo, y -S(O)$_2$arilo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- donde el grupo alquilo es lo previamente descripto. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, heptoxi y metilhidroxi. El enlace al resto progenitor se produce a través de éter oxígeno.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-C(=O)-. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo apropiados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del carbonilo.

"Aminoalquilo" significa un grupo amino-alquil- donde alquilio es lo previamente definido. Los aminoalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aminoalquilo apropiados incluyen aminometilo y 2-Dimetilamino-2-etilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquilo.

"Amidinilo" significa un grupo –C(=NR)NHR. Los grupos R se definen como H, alquilo, alquilarilo, heteroarilo, hidroxil, alcoxi, amino, éster, -$NHSO_2$alquilo, -$NHSO_2$arilo, -NHC(=O)NHalquilo, y –NHalquilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del carbono.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significan un grupo aril-alquil- donde el arilo y alquilo son los previamente descripto. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior adjunto al grupo arilo Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquilo.

"Aralquenilo" significa un grupo aril-alquenil- donde el arilo y alquenilo son los previamente descriptos. Los aralquenilos preferidos comprenden un grupo alquenilo inferior Los ejemplos no limitativos de grupos aralquenilo apropiados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletenilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquenilo.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- donde el grupo aralquilo es lo previamente descripto. Es benciltio un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio apropiado. El enlace al resto progenitor se produce a través del azufre.

"Aralcoxi" significa un grupo aralquil-O- donde el grupo aralquilo es lo descripto con anterioridad. El enlace al resto progenitor se produce a través del grupo oxígeno.

"Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(=O)-. Benciloxicarbonilo es un ejemplo no limitativo de grupo aralcoxicarbonilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del carbonilo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(=O)- donde el grupo arilo es lo previamente descripto. El enlace al resto progenitor se produce a través del carbonilo. Los ejemplos no limitativos de grupos aroílo apropiados incluyen benzoílo y 1- y 2-naftoílo.

"Arilo" (a menudo abreviado "Ar") significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente de 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede sustituirse en forma opcional con uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser iguales o diferentes, y son lo definido en la presente. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo.

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- donde el grupo arilo es lo previamente descripto. Los ejemplos no limitativos de grupos ariloxi apropiados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto progenitor se produce a través del éter oxígeno.

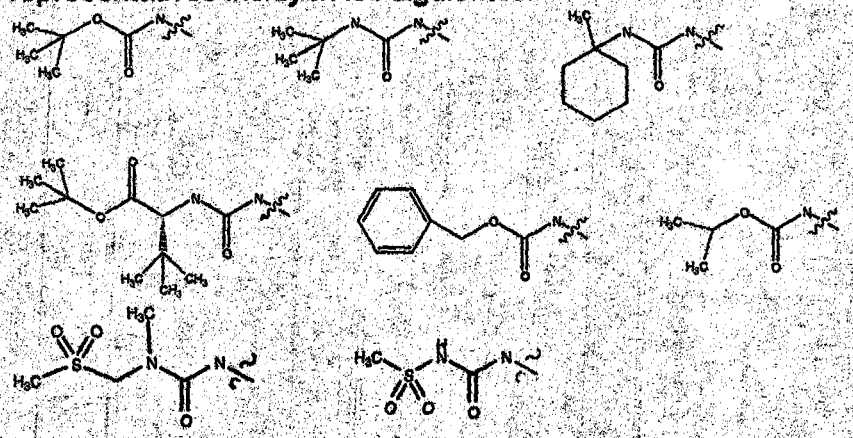
"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(O)_2$-. El enlace al resto progenitor se produce a través del sulfonilo.

"Arilsulfinilo" significa un grupo aril-S(O)-. El enlace al resto progenitor se produce a través del sulfinilo.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- donde el grupo arilo es lo previamente descripto. Los ejemplos no limitativos de grupos ariltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto progenitor se produce a través del azufre.

"Carboxialquilo" significa un grupo alquil-C(=O)O-. El enlace al resto progenitor se produce a través del carboxi.

Los sustituyentes carbamatos y urea se refieren a grupos con oxígenos y nitrógenos respectivamente contiguos a una amida; los sustituyentes carbamatos y urea representativos incluyen los siguientes:



"Cicloalquilo" significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. El cicloalquilo puede sustituirse en forma opcional con uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser iguales o diferentes, y son lo definido con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. El cicloalquenilo puede sustituirse en forma opcional con uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser

219 221 218

iguales o diferentes, y son lo definido con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Es norbornilenilo un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico apropiado. El término "cicloalquenilo" significa, además restos tales como ciclobutendiona, ciclopentenona, ciclopentendiona y similares.

"Halógeno" (o halo) significa flúor, cloro, bromo o iodo. Se prefieren: flúor, cloro y bromo.

"Haloalquilo" significa un alquilo según lo definido con anterioridad donde uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo se reemplazo mediante un grupo halo definido con anterioridad. Los ejemplos no limitativos incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloropropilo y similares.

"Heteroarilo" significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente de 5 a aproximadamente 14 átomos anulares, con preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento distinto a carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El "heteroarilo" puede sustituirse en forma opcional con uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser iguales o diferentes, y son lo definido con anterioridad. El prefijo aza, oxa o tia anterior al término heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo anular. El átomo de nitrógeno o azufre del heteroarilo puede oxidizarse en forma opcional al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo,

triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzdeurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

"Heterociclenilo" significa un sistema anular parcialmente no saturado monocíclico o parcialmente no saturado multicíclico que comprende aproximadamente de 5 a aproximadamente 14 átomos anulares, con preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento diferente a carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heterociclenilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 6 átomos anulares y de 1 a 3 enlaces dobles. Los heterociclenilos preferidos también contienen al menos una -C=N como parte del anillo. El "heterociclenilo" puede sustituirse en forma opcional mediante uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser iguales o diferentes, y son lo definido con anterioridad. El prefijo aza, oxa o tia anterior al término heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo anular. El átomo de nitrógeno o azufre del heteroarilo puede oxidizarse en forma opcional al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitativos de heterociclenilos apropiados incluyen dihidroimidazol, dihidrooxazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiazol, y similares.

"Heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema anular no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente de 3 a aproximadamente 10 átomos anulares, con preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento diferente a carbono, por ejemplo nitrógeno,

oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia anterior al término heterciclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo anular. El "heterociclilo" puede sustituirse en forma opcional mediante uno o más "sustituyentes de sistemas anulares" que pueden ser iguales o diferentes, y son lo definido con anterioridad en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidizarse en forma opcional al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitativos de anillos monocíclicos heterocíclilos apropiados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrdeuranilo, tetrahidrotideenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. También se incluyen sistemas anulares que comprenden aproximadamente de 3 a aproximadamente 10 átomos anulares, con preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento diferente a carbono, por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono o enlace doble carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre contiguos presentes en el sistema anular. Los ejemplos no limitativos de grupos monocíclicos azaheterocíclicos apropiados (es decir, azaheterociclilo) incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, dihidro-2-pirrolinilo, dihidro-3-pirrolinilo, dihidro-2-imidazolinilo, dihidro-2-pirazolinilo, dihidro-4,5-triazolilo y similares. Los ejemplos no limitativos de grupos oxaheterocíclicos apropiados (es decir, oxaheterociclilo) incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, y similares. Es 7-oxabiciclo[2,2,1]heptenilo un ejemplo no limitativo de un grupo multicíclico

oxaheterocíclico apropiado. Los ejemplos no limitativos de anillos monocíclicos tiaheterocíclicos apropiados (es decir, tiaheterociclilo) incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquil- donde el heteroarilo y alquilo son lo previamente descripto. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-(3-il)metilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquilo.

"Heteroaralquenilo" significa un grupo heteroaril-alquenil- donde el heteroarilo y alquenilo son lo previamente descripto. Los heteroaralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroaralquenilo apropiados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquenilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquil- donde el alquilo es lo previamente definido. Los hidroxialquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo apropiados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo. El enlace al resto progenitor se produce a través del alquilo.

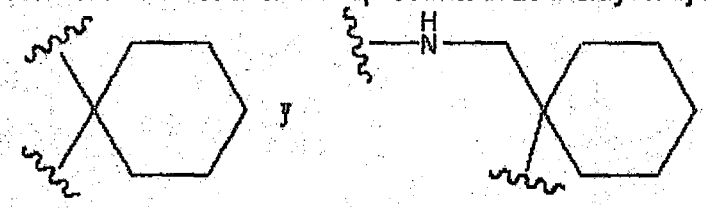
"Hidroxamato" significa un grupo alquil-C(=O)NH-O-. El enlace al resto progenitor se produce a través del grupo oxígeno.

"Sustituyente de sistema anular" significa un sustituyente adjunto a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible sobre el sistema anular. Los sustituyentes de sistemas anulares puede ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, aroílo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo,

223 205
223

alquilheteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, amino, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquilo)$_2$, -NH(arilo), -N(arilo)$_2$, -NH(heteroarilo), -N(heteroarilo)$_2$, -NH(heterociclilo), N(heterociclilo)$_2$, halo, hidroxi, carboxilo, carboxialquilo (los ejemplos no limitativos incluyen éster), ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (los ejemplos no limitativos incluyen ketona), -C(=O)heterociclilo, formilo (los ejemplos no limitativos incluyen aldehído), carboxamido (es decir amido, -C(=O)NH$_2$), -C(=O)N(alquilo)$_2$, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)$_2$, -C(=O)NH(cicloalquilo), alquilC(=O)NH-, -amidino, hidrazido, hidroxamato, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alquilo, urea (*por ej.* -NH(C=O)NH$_2$), -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)$_2$, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), guanidinilo, -NHC(=NCN)NH$_2$, -NHC(=NCN)N(alquilo)$_2$, carbamoílo (es decir -CO$_2$NH$_2$), -NHC(=O)Oalquilo, -CO$_2$N(alquilo)$_2$, -NHC(=O)NH-S(O)$_2$alquilo, -NHC(=O)N(alquil)$_2$-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$heteroarilo, -N(alquil)-S(O)$_2$alquilo, -NH-S(O)$_2$arilo, -N(alquil)-S(O)$_2$arilo, -NH-S(O)$_2$NH$_2$, -NH-S(O)$_2$NHalquilo, -NH-S(O)$_2$N(alquil)$_2$,tio, alquiltiocarboxi, -S(O)$_2$alquilo, -S(O)$_2$arilo, -OS(O)$_2$alquilo, -OS(O)$_2$arilo, sulfonilurea (los ejemplos no limitativos incluyen -NHC(=S)NHalquilo) y OSi(alquilo)$_3$.

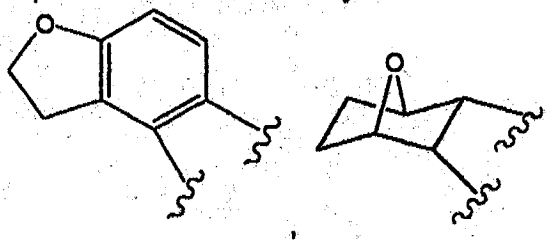
"Espiroalquilo" significa un grupo alquileno donde dos átomos de carbono de un grupo alquilo se adjuntan a un átomo de carbono de un grupo molecular original formando de ese modo un anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a once átomos. Las estructuras representativas incluyen ejemplos tales como:



224 226 229

Los grupos espiroalquilo de esta invención pueden sustituirse en forma opcional mediante uno o más sustituyentes de sistemas anulares, donde "sustituyente de sistema anular" es lo definido en la presente.

"Sustituyente de sistema anular" también significa un anillo cíclico de 3 a 7 átomos anulares de los cuales pueden contener 1 o 2 heteroátomos, adjuntos a un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo mediante sustitución simultánea de dos átomos de hidrógeno anulares sobre dicho anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Los ejemplos no limitativos incluyen:



y similares.

El término "sustituido en forma opcional" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados en posición o posiciones disponibles.

Con referencia al número de restos (los ejemplos no limitativos incluyen, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, las frases "uno o más" y "al menos uno" significa que, puede haber tantas restos como sea químicamente permitido, la determinación del número máximo de dichas restos se encuentra dentro del conocimiento de las personas con experiencia en la técnica. Preferentemente, hay de uno a tres sustituyentes, o más preferentemente de uno a dos sustituyentes, con al menos uno en la para posición.

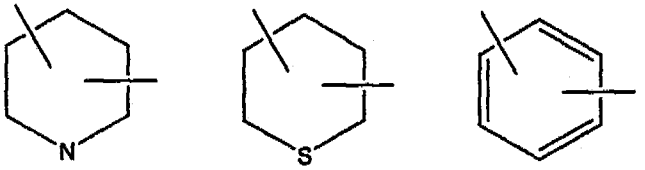
Según lo utilizado en la presente, el término "composición" tiene la intención de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La línea recta —— como un enlace, en general indica una mezcla tanto de, o cualquiera de, los isómeros posibles; los ejemplos no limitativos incluyen, estereoquímica que contiene (R) y (S). Por ejemplo:



Una línea punteada (-----) representa un enlace opcional.

Las líneas ilustradas en que penetran los sistemas anulares, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede unirse a cualquiera de los átomos anulares sustituibles, los ejemplos no limitativos incluyen átomos anulares de carbono, nitrógeno y azufre.

Como es bien sabido en la práctica, un enlace ilustrado desde un átomo particular donde no se representa resto alguna en el terminal final del enlace indica un grupo metilo unido a través del enlace al átomo, a menos que se declare lo contrario. Por ejemplo:



También debería hacerse notar que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales, y

cualesquiera tablas en la presente se supone que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

También se contemplan en la presente los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco", según lo empleado en la presente, denota un compuesto que es un fármaco precursor que, una vez completa la administración al sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de Fórmula 1 o una sal y/o solvato del mismo. Se provee una descripción sobre profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, las cuales se incorporan en la presente como referencia a lo dicho.

Se contemplan en esta solicitud los "conjugados metabólicos", por ejemplo, glucurónidos y sulfatos que pueden experimentar conversión reversible a compuestos de Fórmula 1.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad efectiva para uso terapéutico" se utilizan para describir una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención efectiva para antagonizar con CXCR3 y así producir el efecto terapéutico deseado en un paciente apropiado.

El término "Mamífero" significa humanos y otros animales mamíferos.

El término "paciente" incluye humanos y animales.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra grades variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertas instancias el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuyo una o más moléculas de solvente se incorporan en entramado de cristal del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos de solución en fase y solvatos

aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula de solvente es H_2O. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas en el alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula 1 forman sales que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. La referencia hecha en la presente a un compuesto de Fórmula 1 se entiende como incluyendo referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", según lo empleado en la presente, denota sales acídicas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuyo un compuesto de Fórmula 1 contiene tanto un resto básica, tal como, pero no limitada a una piridina o imidazol, y un resto acídico, tal como, pero no limitada a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") que se encuentran incluidas dentro del término "sal(es)" utilizado en la presente. Son preferidas las sales aceptables para uso farmacéutico (los ejemplos no limitativos incluyen, no tóxicas, aceptables para uso fisiológico), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula 1 pueden formarse, por ejemplo, hacienda reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno donde la sal se precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos (y bases) que se consideran en general apropiados para la formación de sales útiles para uso farmacéutico a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o acídicos) se discuten en, por ejemplo, por S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Yerson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Administración de Drogas y Alimentos, Washington, D.C. en su sitio web); y P.

Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, pp. 330-331. Las revelaciones anteriores se incorporan en la presente como referencia a lo dicho.

Las sales de adición con ácido ejemplificadoras incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, camforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como aquellos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares.

Las sales básicas que sirven de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, ter-butil amina, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuarternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (los ejemplos no limitativos incluyen cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (los ejemplos no limitativos incluyen sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo),

haluros de cadena larga (los ejemplos no limitativos incluyen cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (los ejemplos no limitativos incluyen bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas las mencionadas sales de ácidos y de bases deben ser sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres aceptables para uso farmacéutico de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácidos carboxílicos obtenidos mediante la esterificación de los grupos hidroxi, donde El resto de no carbonilo de El resto del ácido carboxílico de la agrupación de éster se selecciona de alquilos de cadena recta o ramificada (por ejemplo acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo sustituido en forma opcional con, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) fosfonato ésteres y (5) mono-, di- o trifosfatoésteres. Los ésteres fosfato pueden además esterificarse mediante, por ejemplo, un alcohol C_{1-20} o un reactivo derivado del mismo, o mediante un 2,3-diacil (C_{6-24}) glicerol.

Los compuestos de Fórmula 1, y las sales, solvatos, ésteres y profármacos del mismo, pueden existir en sus formas tautoméricas (por ejemplo, como un éter amida o imino). Todas las mencionadas formas tautoméricas se contemplan en la presente como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y prdeármacos de los compuestos así como también las

230 232 230

sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como aquellos que pueden existir debido a sus carbonos asimétricos sobre varios sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropoisómeras, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, ser sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros seleccionados, estereoisómeros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R según lo definido en las Recomendaciones *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato" "profármaco" y similares, tiene la intención de aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos inventivos.

Debe hacerse notar que a través de la memoria descriptiva y las Reivindicaciones adjuntas a la presente, cualquier fórmula, compuesto, resto o ilustración química con valencias no satisfechas se presume que tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias a menos que el contexto indique un enlace.

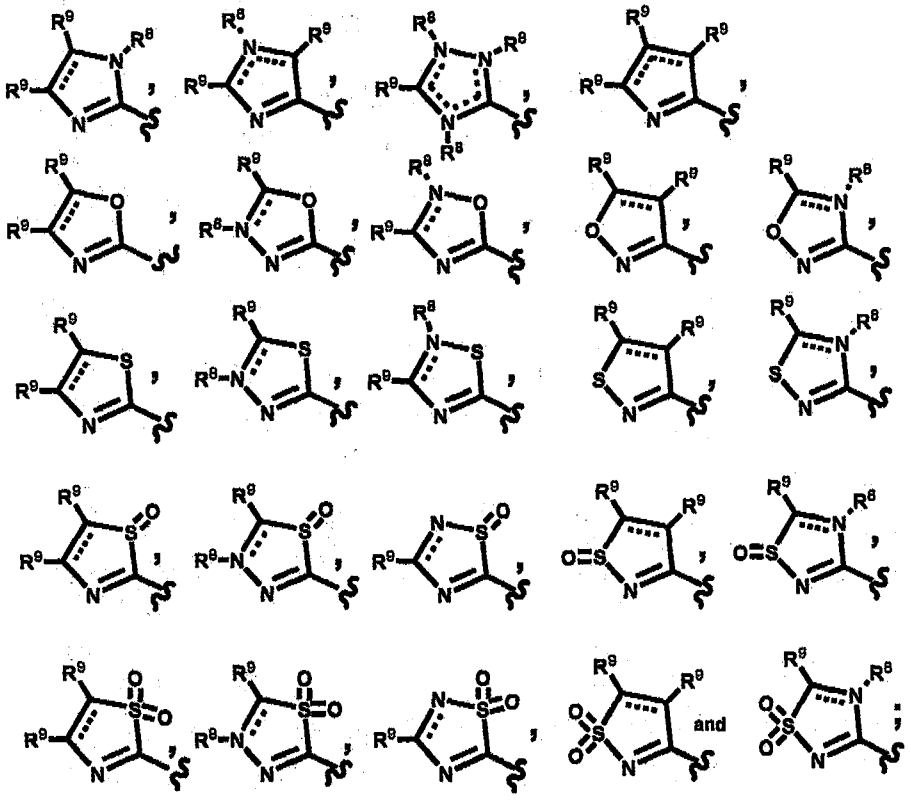
En una realización, la presente invención revela compuestos de Fórmula 1, que tienen actividad antagonista de CXCR3, o un derivado aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde las varias definiciones son dadas con anterioridad.

En otra realización de esta invención, G representa un anillo dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, triazol, o tetrazol.

En otra realización de esta invención, el anillo G se selecciona del grupo que consiste en:

231 235

231



donde ⋯ es un enlace simple o un enlace doble.

En otra realización de esta invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

En otra realización de esta invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

En otra realización de esta invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 y CF_3.

En otra realización de esta invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 y CF_3.

En otra realización de esta invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo, y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

En otra realización de esta invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, y $-NR^{30}C(=O)$alquilo.

En otra realización de esta invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, y $-NR^{30}C(=O)$alquilo.

En otra realización de esta invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, -CN y -F.

En otra realización de esta invención, R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, y -C(=O)-aril-halógeno.

En otra realización de esta invención, R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, o $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$.

En otra realización de esta invención, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$.

En otra realización de esta invención, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alquil, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$.

233 255

233

En otra realización de esta invención, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, -N(H)CH_2C(=O)NH-ciclopropilo, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-fenil-alquilo, $-N(H)S(=O)_2$-alquilo, =S y =O.

En otra realización de esta invención, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NHCH_3$, -N(H)CH_2C(=O)NH-ciclopropilo, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-fenil-alquilo y $-N(H)S(=O)_2$-alquilo.

En otra realización de esta invención, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$,

$-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, =S y =O.

En otra realización de esta invención, los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, y $-N(H)CH_2CH_2OH$.

En otra realización de esta invención, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo.

En otra realización de esta invención, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_3$, y *m* es 0 - 2.

En otra realización de esta invención, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo y carbonilo.

En otra realización de esta invención, R^{11} es H o $-CH_3$.

En otra realización de esta invención, R^{12} selecciona del grupo que consiste en H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ y alquilo.

En otra realización de esta invención, R^{12} selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, CN y $-CH_2CH_3$.

En otra realización de esta invención, los átomos anulares del anillo D son independientemente C, N, O y S, y se sustituyen mediante 0 a 4 restos R^{20}.

En otra realización de esta invención, los átomos anulares del anillo D son independientemente C o N y se sustituyen mediante 0 a 4 restos R^{20}.

En otra realización de esta invención, el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclenilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros y se sustituye mediante 0 a 4 restos R^{20}.

En otra realización de esta invención, Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que

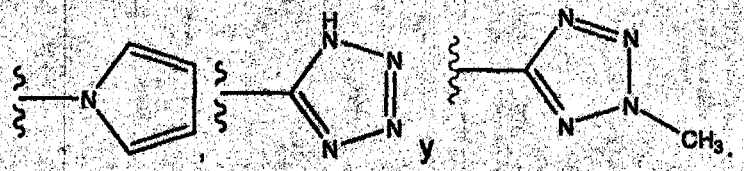
consiste en H, alquilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquilheteroarilo, alquilsulfinilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralcoxi, arilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxialquilo, triflurometilo, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})SO_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$.

En otra realización de esta invención, os restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, y $-OSO_2(R^{31})$.

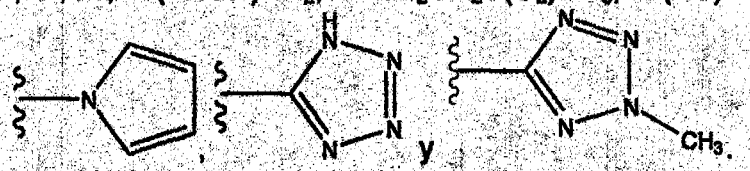
En otra realización de esta invención, dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con de 0 a 4 restos R^{21}.

En otra realización de esta invención, Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,

236 238 225



En otra realización de esta invención, Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,



En otra realización de esta invención, Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

En otra realización de esta invención, Y se selecciona del grupo que consiste en $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-C(=O)-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, y $-(CHR^{13})_rC(=O)$.

En otra realización de esta invención, Y se selecciona del grupo que consiste en: $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-C(=O)-$ y $-CHR^{13}C(=O)-$.

En otra realización de esta invención, Y se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenilo$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O$-alquilo-.

En otra realización de esta invención, Y se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-C(=O)-$ y $-CH(CO_2$alquilo$)-$.

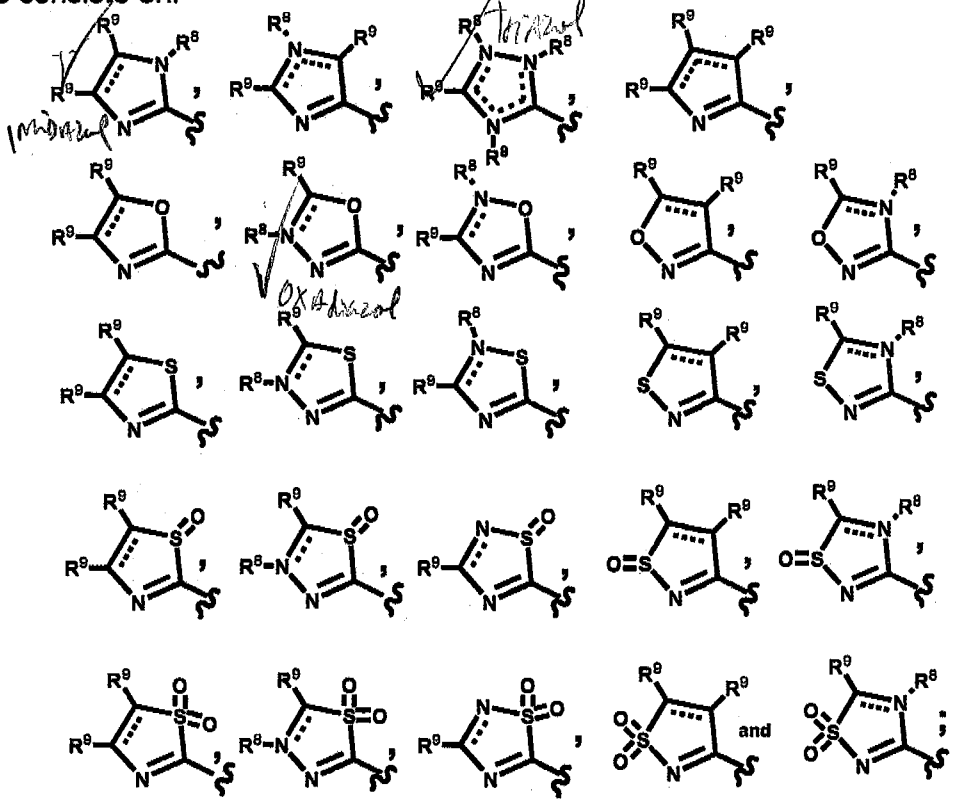
En otra realización de esta invención, m es 0-2.

En otra realización de esta invención, n es 0-2.

En otra realización de esta invención, q es 1 o 2.

En otra realización de esta invención, r es 1 o 2.

En otra realización de esta invención, el anillo G se selecciona del grupo que consiste en:



------ es un enlace simple o un doble enlace;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)\,C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

238 240 238

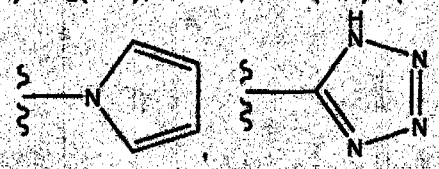
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo;

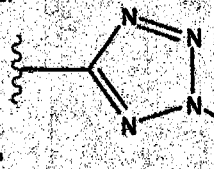
R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, hidroxialquilo, y carbonilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ y alquilo;

El anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclenilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros y es sustituido mediante 0 a 4 restos R^{20};

los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,





y $-OSO_2(R^{31})$; o alternativamente, dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0 a 4 restos R^{21};

Los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi;

239 241 239

Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2\text{-fenil})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O\text{-alquil}-$;

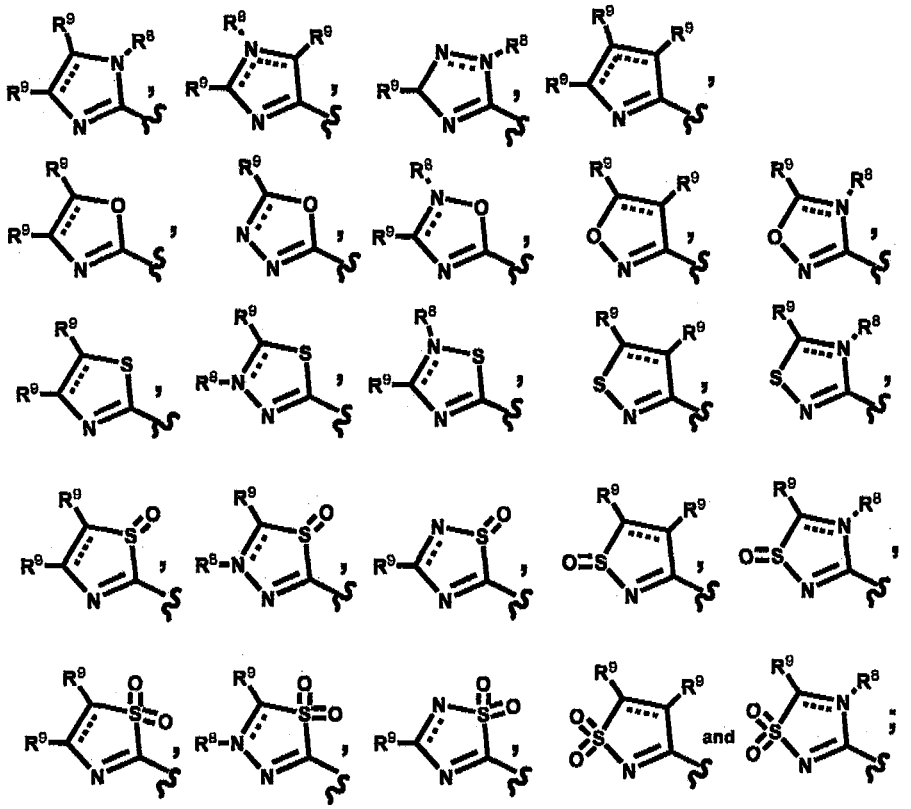
m es 0-2;

n es 0-2;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2.

En otra realización de esta invención, el anillo G se selecciona del grupo que consiste en:



es un enlace simple o un doble enlace;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógen, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, y $-NR^{30}C(=O)$alquilo;

Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)$alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$ y $-SO_2N(H)R^{30}$;

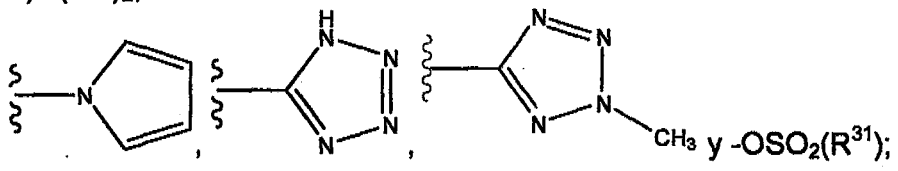
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, hidroxialquilo, y carbonilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ y alquilo;

el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclenilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros y se sustituye mediante 0 a 4 restos R^{20};

los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-$alquinil$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



y $-OSO_2(R^{31})$;

Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-C(=O)-$ y $-CH(CO_2$alquil$)-$;

m es 0-2;

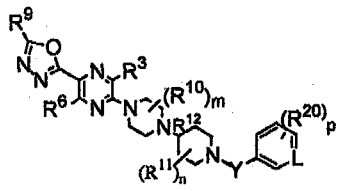
n es 0-2;

q es 1 o 2; y

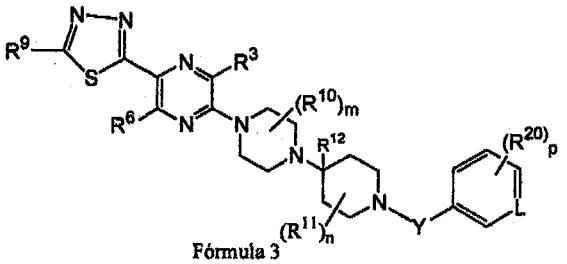
241 245 291

r es 1 o 2.

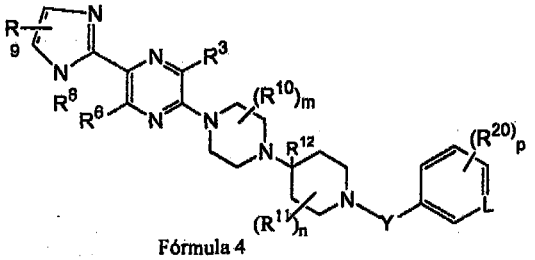
En otra realización, el compuesto de Fórmula 1 se representa mediante las Fórmulas estructurales 2-11:



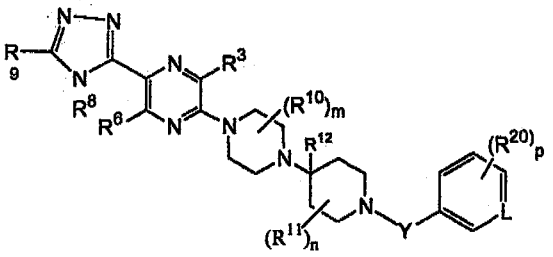
Fórmula 2



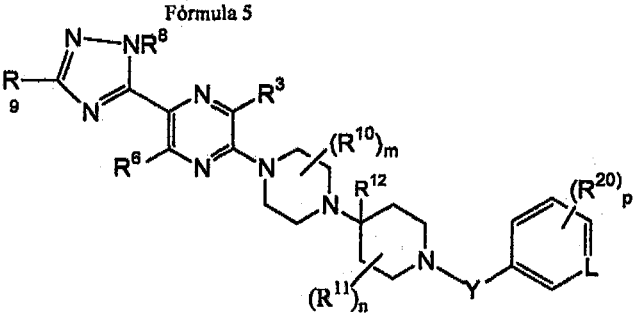
Fórmula 3



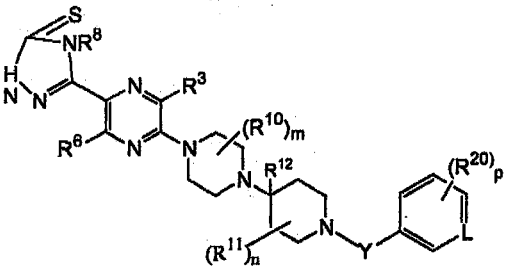
Fórmula 4



Fórmula 5



Fórmula 6



Fórmula 7

los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ y -C(=O)-aril-halógeno;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) $C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

L es C o N;

$\overline{\overline{\quad}}$ en la Fórmula 4 es un enlace simple o un enlace doble;

X en la Fórmula 9 es N, O, o S;

p es 0 a 4; y

m, n, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} e Y son lo definido en la Reivindicación 1.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo, y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, Los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$,

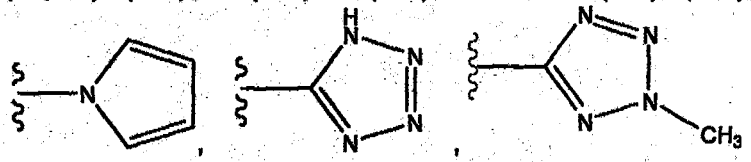
$-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH$-ciclopropilo, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-fenil-alquilo, $-N(H)S(=O)_2$-alquilo, =S y =O.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, y carbonilo.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, CN o $-CH_2CH_3$.

En otra realización, en las fórmulas 2-11, los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,



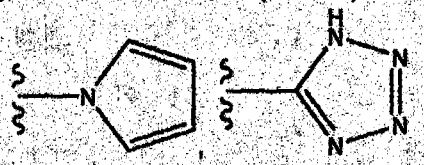
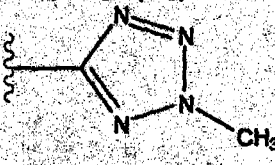
y $-OSO_2(R^{31})$; o alternativamente se conectan conjuntamente dos restos R^{20} para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo,

245 247 245

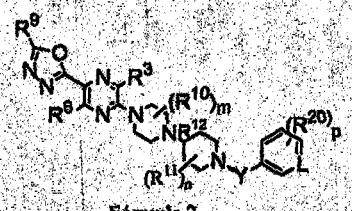
alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

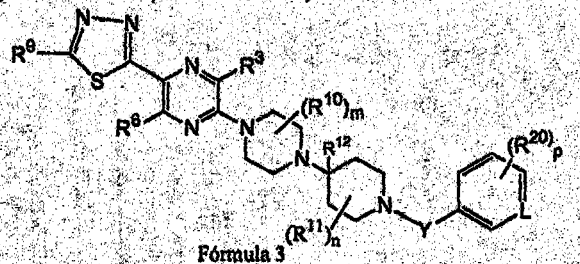
En otra realización, en las fórmulas 2-11, Los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, -C(=O)H, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,


y

, o alternativamente se conectan conjuntamente dos restos R^{20} para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

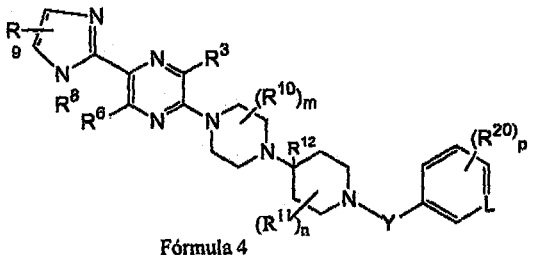
los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

En otra realización, el compuesto de Fórmula 1 se representa mediante la Fórmula estructural 2, Fórmula 3, Fórmula 4, Fórmula 5, Fórmula 6 o Fórmula 7:

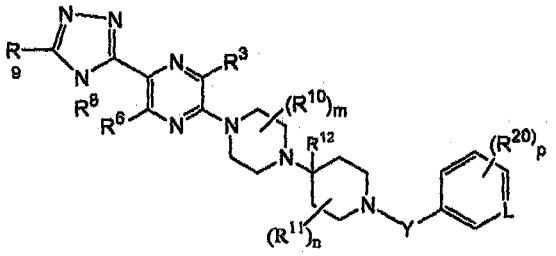

Fórmula 2


Fórmula 3

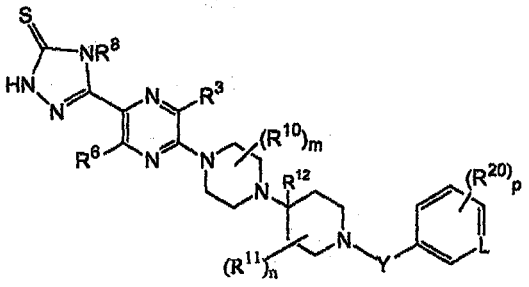
240 245 246



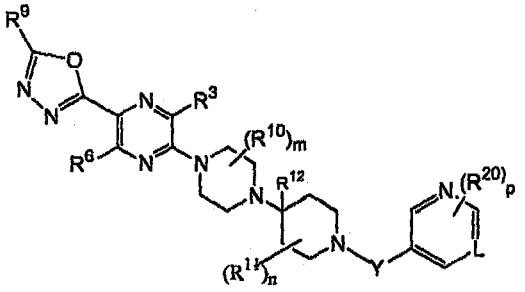
Fórmula 4



Fórmula 5



Fórmula 6



Fórmula 7

donde:

los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$ o $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alquilo, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) $C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, =O, =S y $-SO_2N(H)R^{30}$;

L es C o N;

$\underline{\underline{\quad}}$ en la Fórmula 4 es un enlace simple o un doble enlace; y

m, n, p, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} e Y son lo definido en la Reivindicación 1.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-NR^1C(=O)$alquilo.

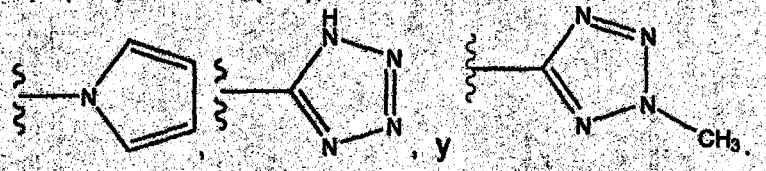
En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, Los restos R^9 son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, =O, =S, y $-OCH_3$.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo.

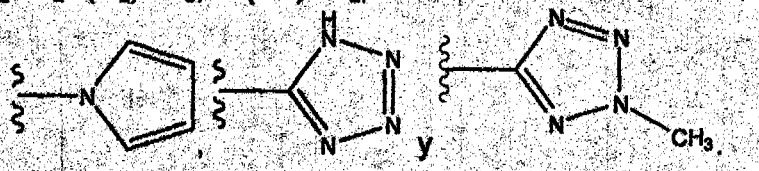
En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y carbonilo.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, CN o $-CH_2CH_3$.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, Los restos R^{20} pueden iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-OSO_2(R^{31})$,



En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, Los restos R^{20} pueden iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,



En aún otra realización, en las Fórmulas 2-11 expuestas con anterioridad, L es carbono.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2-11 expuestas con anterioridad, L es nitrógeno.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2-11 expuestas con anterioridad, Y se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenil$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O$-alquil$-$.

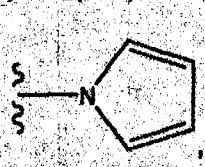
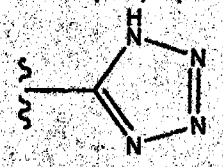
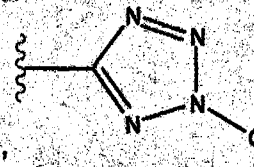
En aún otra realización, en las Fórmulas 2-11, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquil, $-NR^{30}C(=O)$alquilo y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

los restos R^9 son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)$alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo y carbonilo;

Los restos R^{20} son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-$alquinil$C(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,

, y $-OSO_2(R^{31})$; o alternativamente se conectan conjuntamente dos restos R^{20} para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis

miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

los restos R^{21} son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenil$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O$-alquilo-;

m es 0-2;

n es 0-2;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, L es carbono.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, L es nitrógeno.

En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, Y se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH(CH_2OH)-$ y $-CH(CO_2$alquil$)-$.

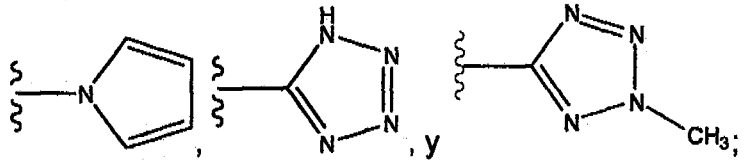
En aún otra realización, en las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 expuestas con anterioridad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, y $-NR^1C(=O)$alquilo;

Los restos R^9 son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, -C(=O)alquilo, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo y carbonilo;

Los restos R^{20} son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$ y $-OSO_2(R^{31})$,



Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, -C(=O)-, $-CH(CH_2OH)-$ y $-CH(CO_2alquil)-$;

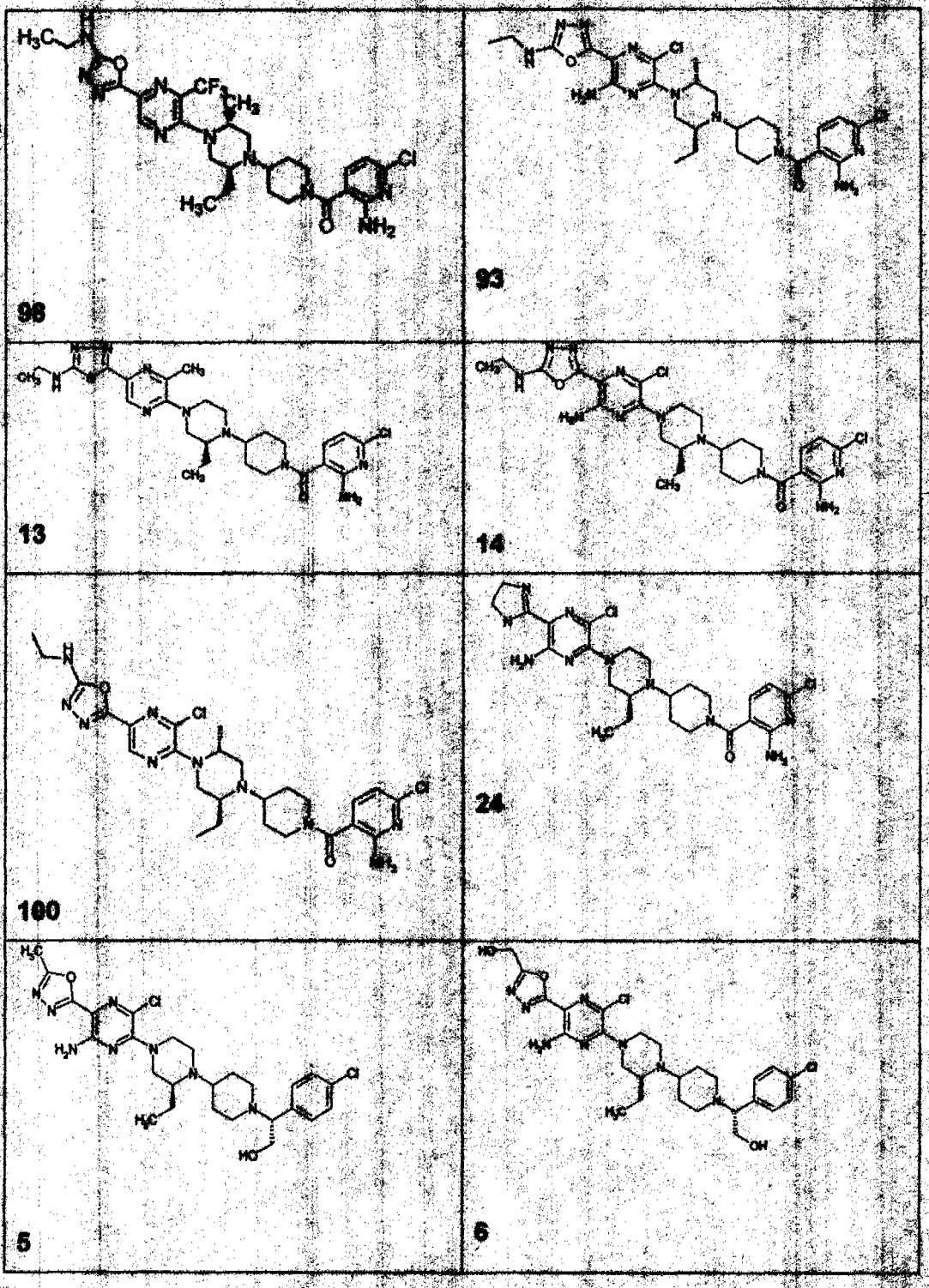
m es 0-2;

q es 1 o 2; y

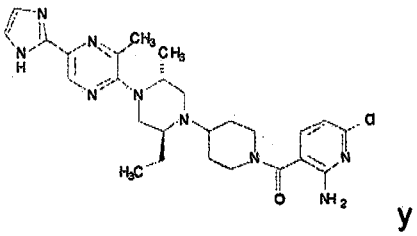
r es 1 o 2.

En aún otra realización de la presente invención, un compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

254 256 258

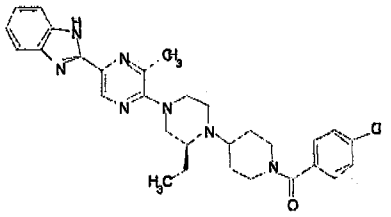


256 256 256



y

130

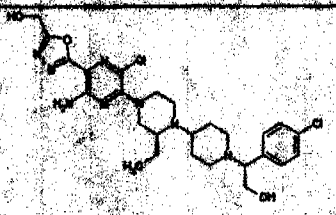
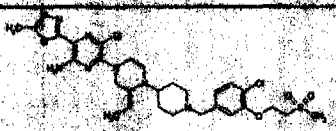
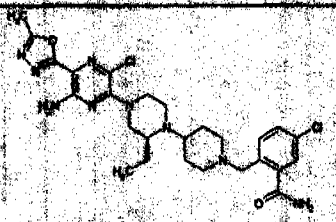
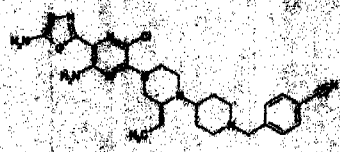
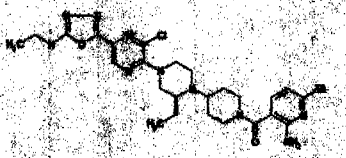
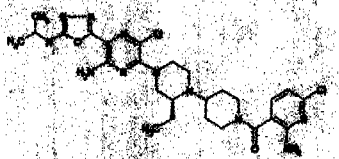
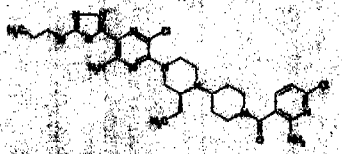


146

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo. Se han provistos los valores de IC_{50} humanos (en nM) para algunos de los compuestos anteriores (debajo de la estructura en paréntesis).

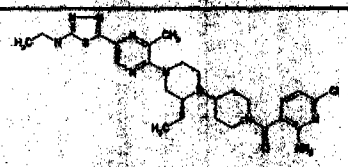
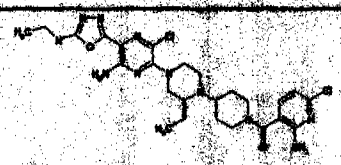
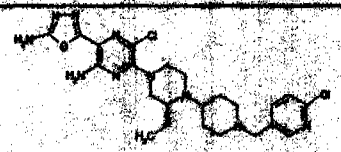
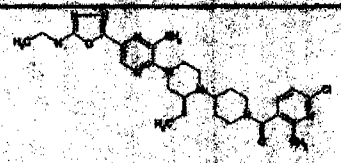
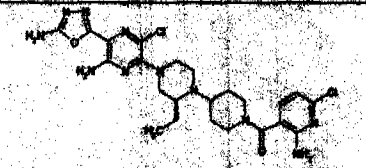
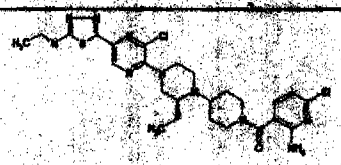
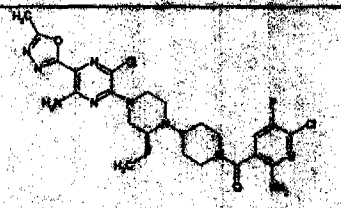
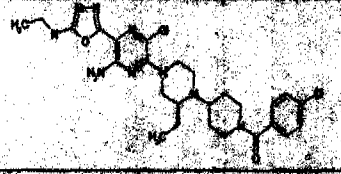
Aún en otra realización de la presente invención, se selecciona un compuesto de la lista de compuestos expuesta en la Tabla 1 a continuación (o sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos o ésteres del mismo). En la dicha Tabla 1, los compuestos se exponen junto con sus valores de IC_{50}. Los valores de IC_{50} se clasifican de la siguiente manera: "A" para valores de IC_{50} menores que aproximadamente 25 nanomolar (nM), "B" para valores de IC_{50} en el rango de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 nM y "C" para valores de IC_{50} mayores de aproximadamente 100 nM. Por ejemplo, el Compuesto Número 1 tiene un valor de IC_{50} de 0,2 nM.

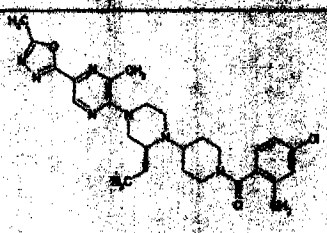
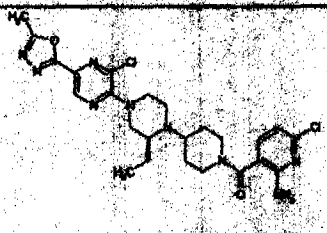
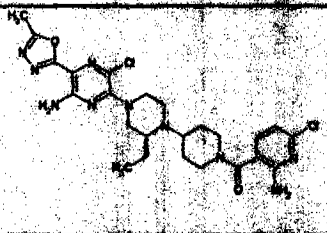
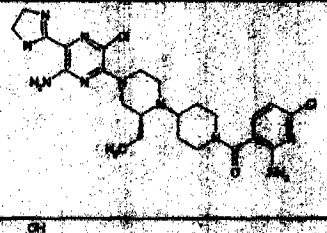
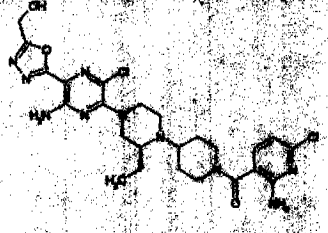
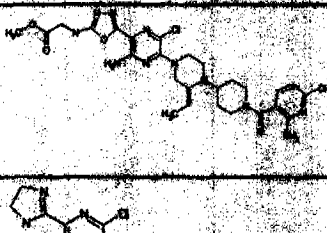
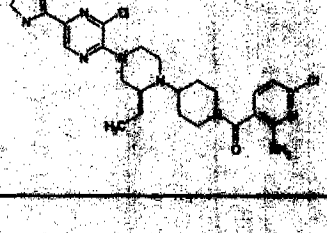
Continuación Tabla 1:

Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
6		A
7		A
8		A
9		A
10		A
11		A
12		A

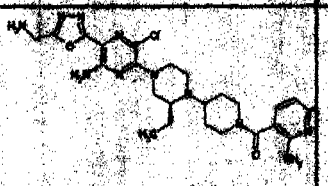
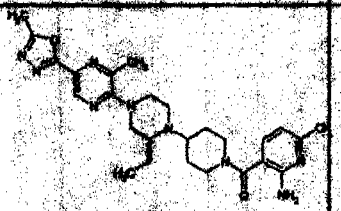
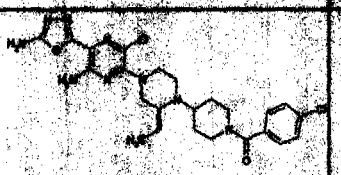
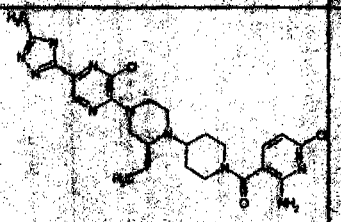
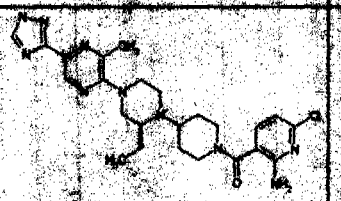
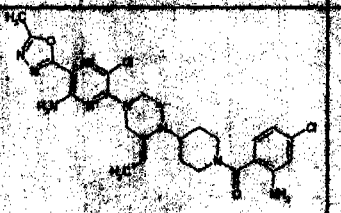
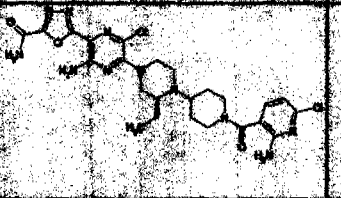
259 2651 2550

Continuación Tabla 1:

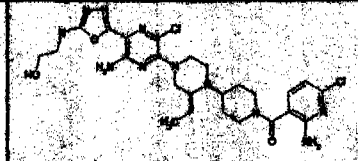
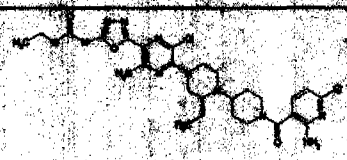
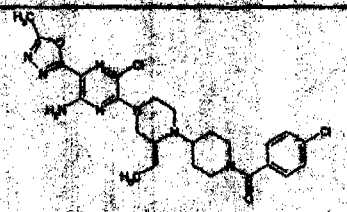
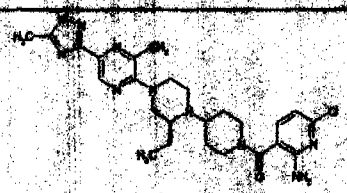
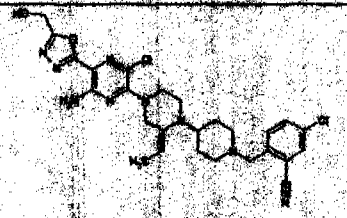
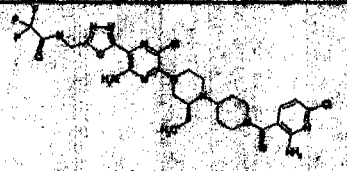
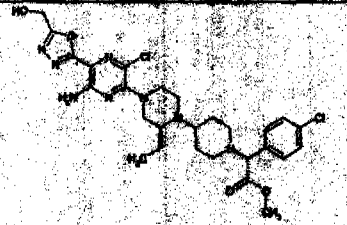
Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC_{50}
13		A
14		A
15		A
16		A
17		A
18		A
19		A
20		A

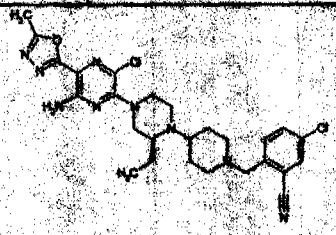
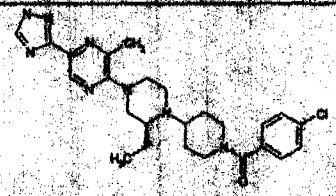
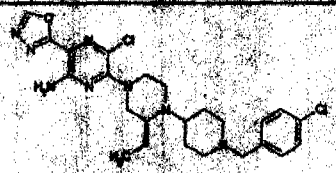
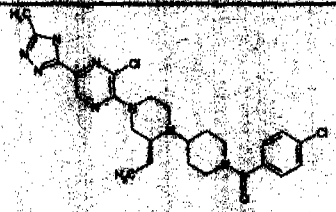
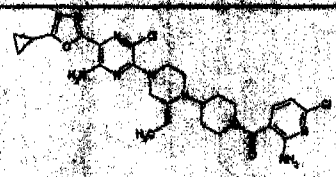
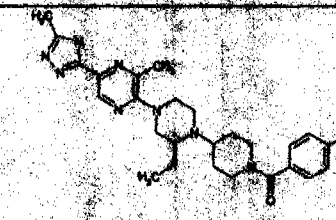
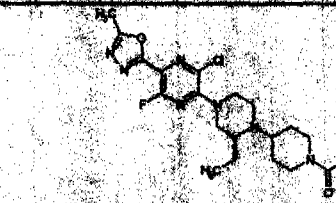
21		A
22		A
23		A
24		A
25		A
26		A
27		A

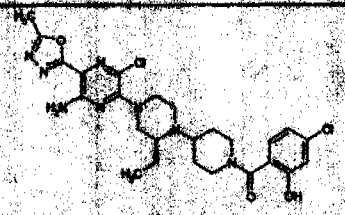
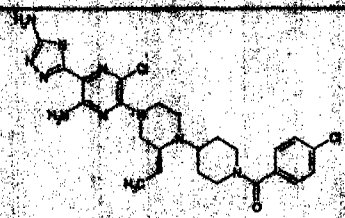
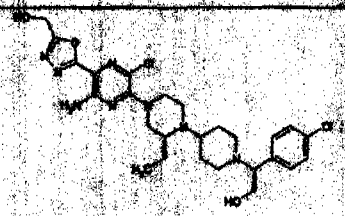
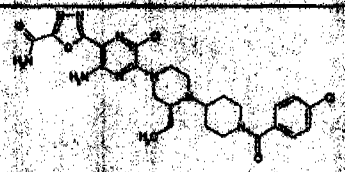
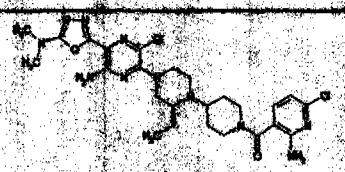
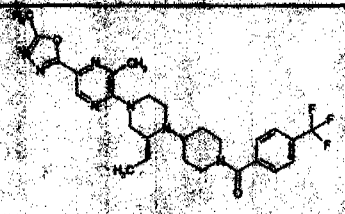
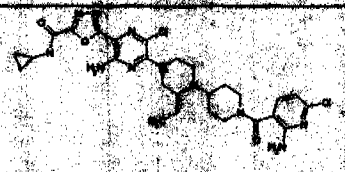
262

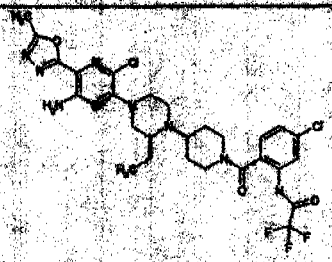
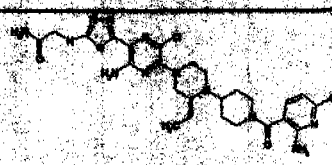
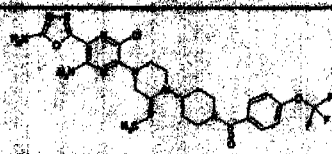
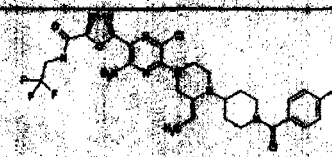
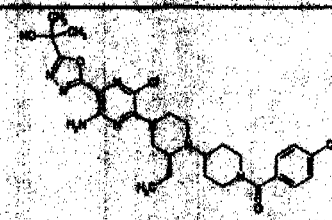
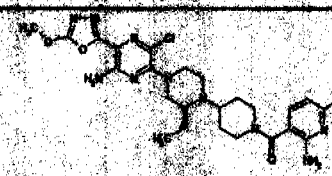
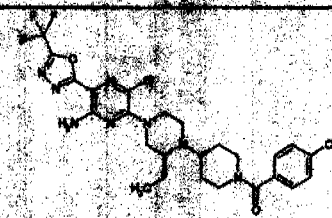
Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
34		A
35		A
36		A
37		A
38		A
39		A
40		A

263 2005
1853

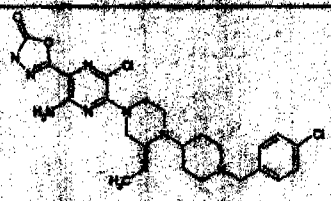
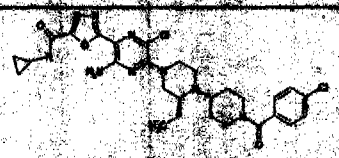
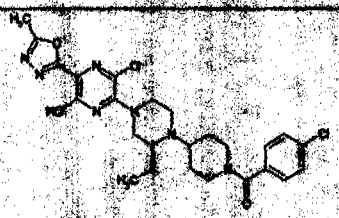
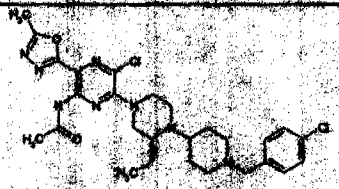
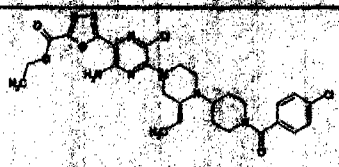
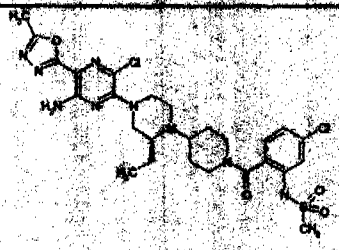
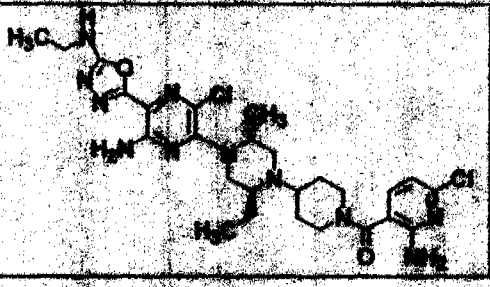
Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
41		A
42		A
43		A
44		A
45		A
46		A
47		A

Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
48		A
49		A
50		A
51		A
52		A
53		A
54		A

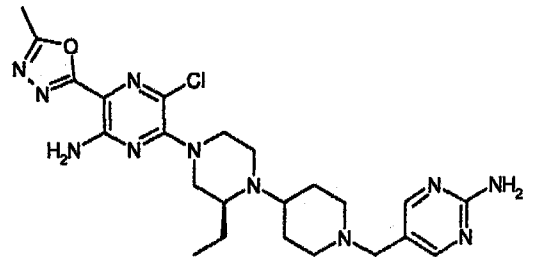
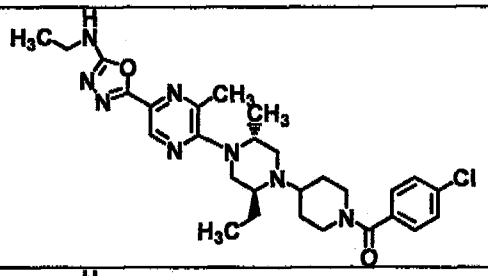
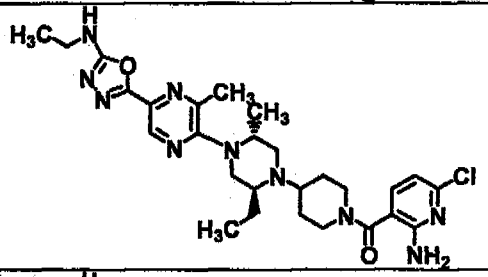
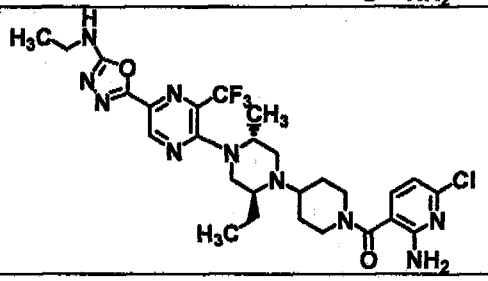
Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
67		A
68		A
69		A
70		A
71		A
72		A
73		B

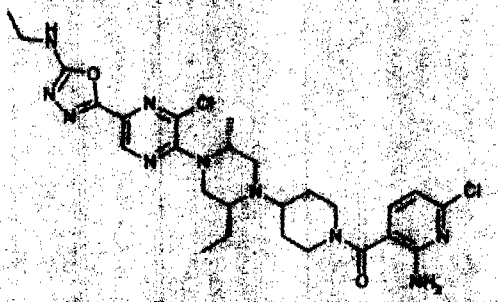
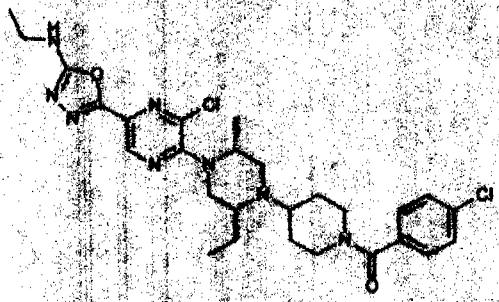
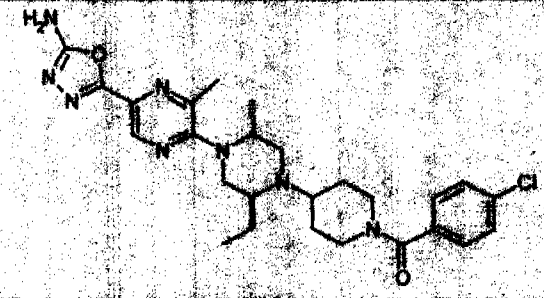
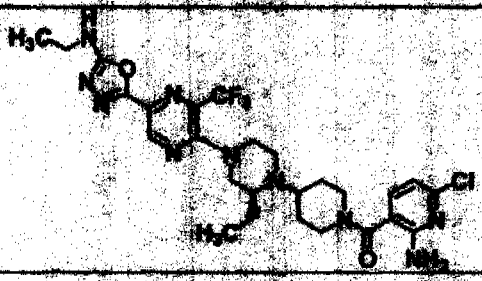
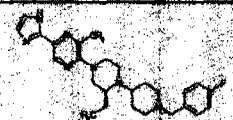
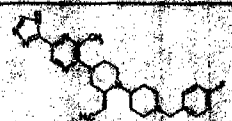
Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
74		B
75		B
76		B
77		B
78		B
79		C
80		C

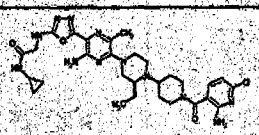
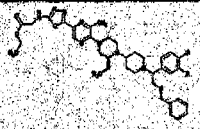
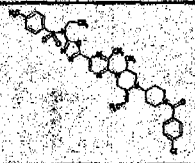
270

Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
87		C
88		C
89		C
90		C
91		C
92		C
93		A

271 275 272

Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
95		C
96		A
97		A
98		A

Compuesto Número	ESTRUCTURA	IC50
100		A
101		A
102		A
103		A
104		A
105		A

194		A
195		B
196		B

Aún en otro aspecto, el compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 se encuentra en forma purificada.

En otra realización, esta invención provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo en combinación con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Aún en otra realización, la invención provee una composición farmacéutica de Fórmula 1, que además comprende al menos un agente adicional, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor para tratar un enfermedad mediada por el receptor de la quimiocina CXCR3.

Cuando se administra una terapia de combinación a un paciente necesitado de dicha administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrar en cualquier orden tal como, por ejemplo, de manera secuencial, concurrente, juntos, de manera simultánea y similares. Las cantidades de los varios activos en dicha terapia de combinación pueden ser diferentes (diferentes cantidades de dosificación) o iguales (iguales cantidades de dosificación). Así, con propósitos de ilustración no limitativos, un compuesto de

Fórmula III y un agente terapéutico adicional pueden estar presentes en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una unidad de dosificación simple (por ej., una cápsula, un comprimido y similares). Es VYTORIN® (disponible en Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jersey) un ejemplo comercial de dicha unidad de dosificación simple que contiene cantidades fijas de dos compuestos activos diferentes.

Aún en otra realización, la presente invención revela métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos inventivos de piperazina sustituida con heterociclos de Fórmula 1 como ingrediente activo. En las composiciones y métodos farmacéuticos de la presente invención, los ingredientes activos típicamente se administrarán mezclados con materiales vehículos apropiados seleccionados con respecto a la forma de administración buscada, es decir comprimidos orales, cápsulas (tanto sólidas rellenas, semi sólidas rellenas o líquidas rellenas), polvos para constitución, geles orales, elíxires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y consistentes con prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en la forma de comprimidos o cápsulas, el componente fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte oral no tóxico aceptable para uso farmacéutico, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol de etilo (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes apropiados. Los polvos y comprimidos pueden comprender desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición inventiva. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras.

284 286

Entre los lubricantes pueden mencionarse para uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. Los agentes edulcorantes y saborizantes y preservativos también pueden incluirse siendo apropiado. Algunos de los términos expuestos con anterioridad, a saber desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se discuten a continuación en mayor detalle.

Además, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proveer el rango de liberación controlado de cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir la actividad anti-inflamatoria y similares. Las formas de dosificación apropiadas para liberación sostenida incluyen comprimidos con capa que contienen capas de rangos de desintegración variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de comprimido o cápsulas que contiene dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Puede mencionarse como un ejemplo soluciones de agua o agua-glicol propileno para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes edulcorantes y pacificadores para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden encontrarse en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico tal como gas comprimido inerte, por ej. nitrógeno.

285 287 8X

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tales como manteca de cacao, y se dispersa el ingrediente activo de manera homogénea en la misma mediante agitación o mezclado similar. Luego, se vierte la mezcla fundida homogénea en moldes de tamaño conveniente, permitiendo que se enfríe y por lo tanto solidifique.

También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco tiempo previo al uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o tipo reservorio como se acostumbra en la técnica para este propósito.

Preferentemente el compuesto se administra en forma oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica comprende una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño apropiado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ej., una cantidad efectiva para obtener el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa inventiva en una preparación de dosis unitaria puede generalmente variar o ajustarse desde aproximadamente 1,0 miligramo a aproximadamente 1.000 miligramos, con preferencia de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, con más preferencia de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos, y en forma típica de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo a la

aplicación particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad del paciente, sexo, peso y severidad de la afección tratada. Dichas técnicas son bien conocidas por aquellos de habilidades en la práctica.

En general, la forma de dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 o 2 veces al día. La cantidad y frecuencia de la administración se regulará de acuerdo al juicio del médico a cargo. Un régimen de dosificación diaria recomendado para administración oral, en general puede oscilar desde aproximadamente 1,0 miligramo a aproximadamente 1.000 miligramos por día, en dosis simples o divididas.

Se describen a continuación algunos términos útiles:

Cápsula – se refiere a un contenedor o recinto especial hecho de metil celulosa, alcoholes polivinilo, o gelatinas o almidón desnaturalizados para portar o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas rígidas típicamente se preparan a partir de mezclas de gelatinas de hueso y piel de cerdo, con resistencia de gel relativamente alta. La cápsula en sí puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificantes y preservativos.

Comprimido- se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes apropiados. El comprimido puede prepararse mediante la compresión de mezclas o granulaciones obtenidas mediante granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

Geles orales- se refiere a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz hidrofílica semisólida.

Polvos para constitución - se refiere a mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes apropiados que pueden suspenderse en agua o jugos.

Diluyente - se refiere a sustancias que normalmente componen El resto principal de la composición o forma dosificación. Los diluyentes apropiados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patatas; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede oscilar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, con más preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, aún con más preferencia de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.

Desintegrantes – se refiere a los materiales agregados a la composición para auxiliarla a separarse (desintegrarse) y liberar los medicamentos. Los desintegrantes apropiados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como goma garrofín, karaya, guar, tragacantos y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La proporción de desintegrante en la composición puede oscilar desde aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, con más preferencia desde aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso.

Aglutinantes – se refiere a sustancias que se unen o polvos que se adhieren entre sí y se tornan cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo así como "adhesivos" en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva a la ya disponible en el diluyente o agente de relleno. Los aglutinantres apropiados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patatas; gomas naturales tales como acacia,

gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio-calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de aluminio-magnesio. La proporción de aglutinante en la composición puede oscilar desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, aún con más preferencia desde aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.

Lubricante – se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para permitir a los comprimidos, gránulos, etc, luego de que han sido comprimidos, liberarse del molde o troquel mediante la reducción de la fricción o desgaste. Los lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d-l leucina. Los lubricantes normalmente se agregan en el último paso previo a la compresión, ya que deben estar presentes sobre las superficies de los gránulos y entre éstos y las partes de la prensa para comprimidos.

La cantidad de lubricante en la composición puede oscilar desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%, con más preferencia desde aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso.

Deslizantes – se refiere a materiales que previenen el endurecimiento y mejorar las características de circulación de las granulaciones, para que la circulación sea suave y uniforme. Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicona y talco. La proporción de deslizante en la composición puede oscilar

desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.

Agentes colorantes – se refiere a excipientes que proveen la coloración a la composición o forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de grado alimenticio y colorantes de grado alimenticio adsorbidos en un absorbente apropiado tal como arcilla u óxido de aluminio. La proporción del agente colorante puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

Biodisponibilidad – se refiere al rango y medida en la cual el ingrediente fármaco-activo o resto terapéutica se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada comparada con una estándar o de control. Son conocidos los métodos convencionales para preparar comprimidos. Dichos métodos incluyen métodos secos tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o métodos húmedos u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para preparar otras formas para administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares, son también bien conocidos.

Será evidente a las personas con experiencia en la técnica que pueden practicarse muchas modificaciones, variaciones y alteraciones a la presente revelación, tanto a los materiales como métodos. Tales modificaciones, variaciones y alteraciones tienen la intención de encontrarse dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

Como se afirmó con anterioridad, la invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos. Así, como una persona con experiencia en la técnica sabrá, ciertos compuestos de imidazol pueden

existir en formas tautoméricas. Dichas variaciones se contemplan integrando el alcance de la invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o formas amorfas. Se contemplan todas las formas físicas de la invención corriente.

Los compuestos de esta invención que contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos (es decir "compuestos radiomarcados"), ya sea que su uso sea terapéutico, diagnóstico o como reactivo de investigación, se contemplan bajo esta invención.

Otra realización de esta invención revela el uso de las composiciones farmacéuticas reveladas con anterioridad para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de la quimiocina CXCR3 en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

En otra realización, el método se dirige a la administración a un paciente de (a) una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar una enfermedad mediada por el receptor de la quimiocina CXCR3, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, al menos un compuesto de Fórmula 1 se une al receptor de CXCR3.

El método puede además comprender la administración de: (a) una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del

mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos COX-2; inhibidores COX-1; inmunosupresores (tales como ciclosporinas y metotrexato); esteroides (incluyendo corticosteroides tales como glucorticoides); inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de la TNF-alfa-convertasa (TACE), inhibidores de MMP, inhibidores de citoquinas, glucocorticoides, otros inhibidores de quimiocinas tales como CCR2 y CCR5, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de p38, modificadores de la respuesta biológica; agentes anti-inflamatorios y terapéuticos. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria (por ej., psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria)

Otra realización de esta invención se dirige a un método para inhibir o bloquear la quimiotaxis mediada por células T en un paciente necesitado de tal tratamiento, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar una enfermedad intestinal inflamatoria (tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa) en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar una enfermedad intestinal inflamatoria en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de: a) una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un

compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, sulfapiridina, compuestos anti-TNF, compuestos anti-IL-12, corticosteroides, glucocorticoides, terapias dirigidas a receptores de células T, inmunosupresores, metotrexato, azatioprina, y 6-mercaptopurinas.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir el rechazo a injertos en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

Otra realización de esta invención se dirige a un método que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ciclosporina A, FK-506, FTY720, interferón beta, rapamicina, micofenolato, prednisolona, azatioprina, cicldeosfamida y una globulina anti-linfocitos.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de tal tratamiento, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: interferón beta, acetato de glatiramer, corticosteroides, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona, inhibidores de VLA-4, FTY720, compuestos anti-IL-12, e inhibidores selectivos de CB2.

293 295 296

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de dicho tratamiento, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunomida, sulfasalazina, corticosteroides, β-metasona, interferón-β, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept e infliximab.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar la artritis reumatoide en un paciente necesitado de dicho tratamiento, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: agentes antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, ciclosporina, metotrexato, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de caspasa (ICE) y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar la psoriasis en un paciente necesitado de dicho tratamiento, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

294 296

inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, esteroides, corticosteroides, compuestos anti-TNF-α, compuestos anti-IL, compuestos anti-IL-23, compuestos y fumaratos de vitaminas A y D.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar la inflamación oftálmica (incluyendo, por ej., uveítis, inflamación intraocular del segmento posterior, síndrome de Sjogren) u ojo seco en un paciente necesitado de dicho tratamiento, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, FK506, esteroides, corticosteroides, y compuestos anti-TNF-α.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, inflamación oftálmica (incluyendo, por ej., uveítis, inflamación intraocular del segmento posterior y síndrome de Sjogren), lepra tuberculoide y cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento, comprendiendo dicho método la administración al paciente de una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

Otra realización de esta invención se dirige a un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide, inflamación

oftálmica, diabetes tipo I, meningitis viral y cáncer en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica; agentes anti-inflamatorios y terapéuticos.

Otra realización de la invención revela un método para preparar los compuestos de piperazina sustituidos, revelados con anterioridad.

A menos que se afirme lo contrario, las siguientes abreviaturas tienen los significados otorgados en los Ejemplos a continuación:

DBU= 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DBN= 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno

EDCI= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HATU= hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBT= 1-hidroxibenzotriazol

DCC= diciclohexilcarbodiimida

Dibal-H= hidruro de diisobutilaluminio

LAH= hidruro de litio y aluminio

$NaBH(OAc)_3$= triacetoxiborohidruro sódico

$NaBH_4$= borohidruro sódico

$NaBH_3CN$= cianoborohidruro sódico

296298 298

NBS = N-Bromosuccinamida

NCS = N-Clorosuccinamida

LDA= diisopropilamida de litio

p-TsOH= ácido p-toluensulfónico

m-CPBA= ácido m-Cloroperbenzoico

TMAD= N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida

CSA= ácido alcanforsulfónico

NaHMDS= hexametil disilazida sódica

HRMS= Espectrometría de Masa de Alta Resolución

HPLC= Cromatografía Líquida de Alta Resolución

LRMS= Espectrometría de Masa de Baja Resolución

nM= nanomolar

Ki= Constante de Disociación para el complejo sustrato/receptor

pA2= -logEC_{50}, según lo definido por J. Hey, *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), Vol. 294, 329-335.

Ci/mmol= Curie/mmol (una medida de actividad específica)

Tr= Trifenilmetilo

Tris= Tris-(hidroximetil)aminometano

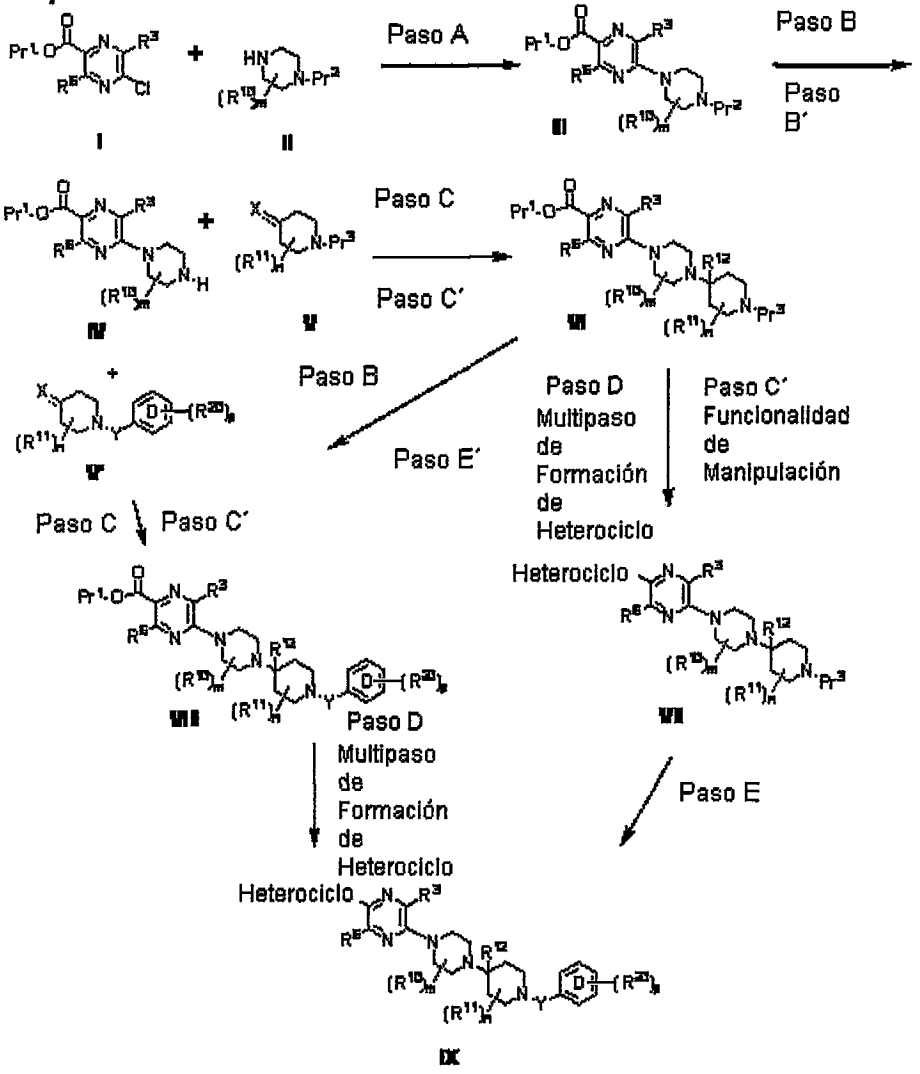
SÍNTESIS GENERAL

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una cantidad de maneras evidentes para una persona con experiencia en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no están limitados a, los procedimientos sintéticos generales descriptos en la presente. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que una vía será óptima dependiendo de la elección de los sustituyentes del apéndice. Además, una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en algunos casos debe controlarse el orden de los pasos para evitar incompatibilidades funcionales de grupo . Una persona con experiencia en

la técnica reconocerá que una vía más convergente (es decir no lineal o de preensamble de ciertos restos de la molécula) es un método más eficiente de reunión de los compuestos blanco. Se exponen en el Esquema 1 dos de tales métodos para la preparación de compuestos de Fórmula **1** donde las variables [R^3, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20}, Y, m, n, y p] son lo definido con anterioridad. $\mathbf{Pr^1}$ y $\mathbf{Pr^2}$ son grupos protectores ejemplificados a continuación.

Los compuestos así preparados pueden analizarse para determinar su composición y pureza así como también caracterizarse mediante técnicas analíticas estándares, tales como, por ejemplo, análisis elementales, RMN, espectroscopía de masa, y espectros IR.

Esquema 1.



Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de compuestos descriptos se encuentran disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, USA) y Acros Organics Co. (New Jersey, USA) o pueden prepararse por métodos de la literatura conocidos por las personas con experiencia en la técnica.

La preparación de los compuestos de arilpiperazina relacionados con el intermediario **III** ha sido informada en WO-03037862 (Nippon Shinyaku).

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de compuestos de Fórmula **1** puede requerir la necesidad de protección de ciertos

grupos funcionales (es decir derivatización por el propósito de compatibilidad química con una condición de reacción particular). Son grupos protectores apropiados para un ácido carboxílico, Pr^1, éster de metilo, etilo, isopropilo, o bencilo y similares. Es un grupo protector apropiado para una amina (Pr^2 y Pr^3) metilo, bencilo, etoxietilo, t-butoxicarbonilo, ftaloílo y similares. Todos los grupos protectores pueden agregarse y eliminarse mediante métodos de la literatura conocidos por las personas con experiencia en la técnica.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de compuestos de Fórmula **1** puede requerir la construcción de un enlace amida. Los métodos incluyen pero no están limitados al uso de un derivado carboxi reactivo (por e.j. haluro de ácido, o éster a temperaturas elevadas) o el uso de un ácido con un reactivo de acoplamiento (por e.j. DECI, DCC, HATU) con una amina desde 0°C a 100°C. Los solventes apropiados para la reacción son hidrocarburos halogenados, solventes etéreos, dimetilformamida y similares. La reacción puede conducirse bajo presión o en un recipiente sellado.

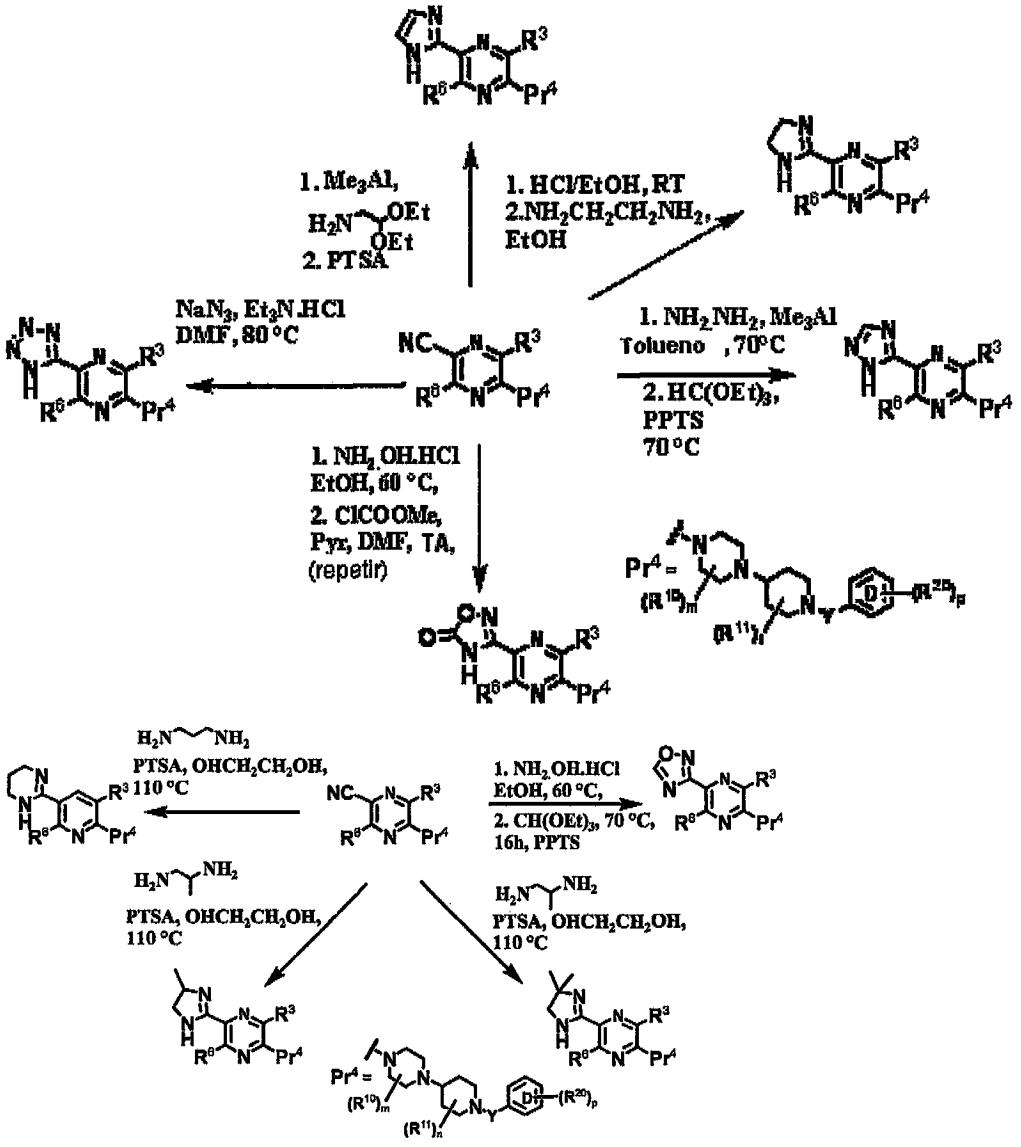
Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de compuestos de Fórmula **1** puede requerir la construcción de un enlace amida. Uno de dichos métodos comprende, pero no está limitado a, la reacción de una amina primaria o secundaria con un reactivo carbonilo (por ej. aldehído o cetona) bajo condiciones reducidas de animación. Son agentes reductores apropiados del intermediario de imina, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares desde 0°C a 100°C. Los solventes apropiados para la reacción son hidrocarburos halogenados, solventes etéreos, dimetilformamida y similares. Otro de tales método comprende, por ejemplo la reacción de una amina primaria o secundaria con un agente alquilante reactivo tal como un alquilhaluro, bencilhaluro, mesilato, tosilato y similares. Los solventes apropiados para la reacción son hidrocarburos

halogenados, solventes etéreos, dimetilformamida y similares. La reacción puede conducirse bajo presión o en un vaso sellado a desde 0°C a 100°C.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de compuestos de Fórmula **1** puede requerir la reducción de un grupo funcional reducible. Los agentes reductores apropiados incluyen borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, diborano y similares de -20°C a 100°C. Los solventes apropiados para la reacción son hidrocarburos halogenados, solventes etéreos, dimetilformamida y similares.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de compuestos de Fórmula **1** puede requerir la oxidación de un grupo funcional. Los reactivos oxidantes apropiados incluyen oxígeno, peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperoxibenzoico y similares a de -20°C a 100°C. Los solventes apropiados para la reacción son hidrocarburos halogenados, solventes etéreos, agua y similares.

Una persona con experiencia en la técnica notará que los compuestos de Fórmula **1** requieren la construcción de un anillo heterocíclico. Se encuentra en la literatura abierta numerosas revisiones de la metodología aplicada a la construcción de sistemas heterocíclicos específicos. Además de la literatura abierta, se encuentran disponibles monografías y compendios tales como *Comprehensive Heterocyclic Synthesis* (Pergamon Press). Se expone a continuación uno de los dichos esquemas generales para preparar los compuestos del título a través de un intermediario común.



Los materiales de partida y los intermediarios de una reacción pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitadas a filtración, distilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convecionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

Descripción General de Métodos

Paso A. Aminación de una 2-halo Pirazina

Se hace reaccionar una 2-halo Pirazina apropiadamente protegida de estructura **I** con una piperazina de estructura **II** para formar un compuesto de estructura general **III**. Preferentemente la reacción se realiza en un solvente tal como dioxano o DMF en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Pueden agregarse catalizadores adicionales tales como acetato de paladio. Alternativamente, otros grupos salientes pueden reemplazar al cloro (O-mesilo, Br etc.) o puede utilizarse un grupo capaz de sufrir activación en las condiciones de reacción (H, OH, etc.). La reacción puede requerir calentamiento a una temperatura de 35 a 150°C.

Paso B.

En forma opcional, si el producto del paso A es una piperazina no protegida de estructura **III**, puede requerirse protección.

En forma opcional, si el producto del paso A o paso C es una piperazina protegida de estructura **III** o **VI**, puede requerirse desprotección. Cuando Pr^2 o Pr^3 es bencilo o bencilo sustituido, la desprotección puede llevarse a cabo mediante reacción con una presión de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como paladio. Cuando Pr^2 o Pr^3 es etoxietilo, la desprotección puede llevarse a cabo mediante reacción con yoduro de trimetilsililo. Cuando Pr^2 o Pr^3 es t-butoxicarbonilo la desprotección puede llevarse a cabo con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético.

Paso B'

En forma opcional, puede llevarse a cabo la introducción de grupos funcionales tales como la halogenación del anillo con cloro, bromo, NCS, o NBS. En forma opcional, puede llevarse a cabo la manipulación del grupo funcional (tal como reducción, hidrólisis, alquilación) o si R^3 = halógeno, puede llevarse a cabo la reacción con un reactivo de acoplamiento organometálico. En forma opcional,

303 305

puede requerirse la protección selectiva de un grupo funcional antes o después de otras manipulaciones de grupos funcionales.

Paso C.

Se hace reaccionar una piperazina de estructura **IV** con un compuesto de estructura **V** o **V'** en presencia de un agente reductor para formar un compuesto de estructura **VI** o **VIII** donde R^{12} es un residuo cianuro. Las condiciones típicas implican la reacción de una cantidad equimolar de una piperazina de estructura **IV** y una cetona de estructura **V** o **V'** en presencia de isopropóxido de titanio en un solvente halogenado tal como cloruro de metileno durante 1 a 48 horas. La posterior adición de una fuente de cianuro tal como cianuro de dimetilaluminio proporciona un compuesto de estructura **VI** o **VIII** donde R^{12} es un residuo cianuro.

Paso C'

En forma opcional, puede llevarse a cabo la introducción de grupos funcionales tales como la halogenación del anillo con cloro, bromo NCS, o NBS. En forma opcional, puede llevarse a cabo la manipulación de grupos funcionales (tales como reducción, hidrólisis, alquilación) o si R^3 = halógeno, puede llevarse a cabo la reacción con un reactivo de acoplamiento organometálico.

Paso D

La formación del anillo heterocíclico puede llevarse a cabo en un paso simple o puede requerir una secuencia de reacciones de múltiples pasos. Se describen con anterioridad las referencias a dichos procedimientos.

Pasos E y E'

Se alquila o acila una piperidina secundaria (forma desprotegida de la estructura **VI** o **VII**) para proveer compuestos de estructura **VIII** o **IX**. Se describen con anterioridad los métodos generales para dichas alquilaciones y acilaciones y son también conocidos por las personas de experiencia en la técnica.

304 306

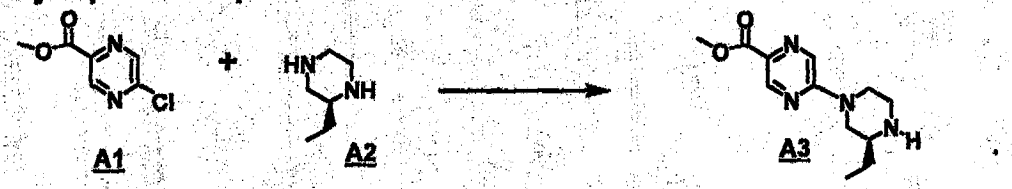
Los compuestos de Fórmula **1** pueden prepararse mediante los métodos generales esbozados en el Esquema 1. Las síntesis de los compuestos específicamente ejemplificados se prepararon de acuerdo a lo descripto en detalle a continuación. Se proveen los siguientes EJEMPLOS para ilustrar en forma adicional la presente invención. Se exponen únicamente por propósitos ilustrativos; por lo tanto el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ninguna manera.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos de Preparación tienen la intención de ilustrar, pero no limitar, el alcance de la invención.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

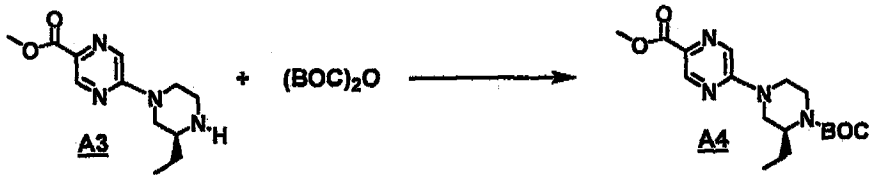
Ejemplo de Preparación 1.



A1 A2 A3

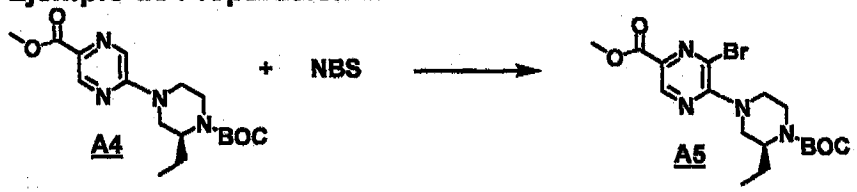
Se cargó un balón con 2-cloropirazin-5-carboxilato de metilo (Lonza, 25,9 g, 145 mmol), 2-S-etil piperazina (preparada según Williams et al J. Med. Chem **1996**, 39, 1345, 85% activo, 28.0 g, 208 mmol), carbonato de cesio (Aldrich, 110 g, 338 mmol) y 1,4 dioxano (400 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (3X400 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol de 5% a 10% en diclorometano como eluyente para proveer **A3** como un sólido blanco (28,0 g, 77%).

Ejemplo de Preparación 2.



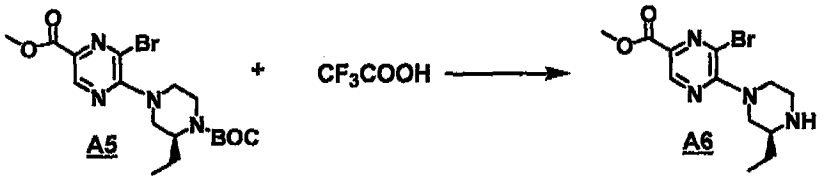
Se agregaron los materiales de inicio **A3** (28,0 g, 112 mmol), bicarbonato de di-ter-butilo (24.5 g, 112 mmol), y diclorometano (200 ml) a un matraz de 1000 ml. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se trató con una solución acuosa de NaOH 1,0 M (300 ml), y se extrajo con diclorometano (3 X 200ml). Las soluciones de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron en un evaporador rotatorio para eliminar el solvente. El residuo se secó con una bomba de vacío casera para dar **A4** como un gel (42 g) que se utilizó en la próxima reacción sin purificación adicional.

Ejemplo de Preparación 3.



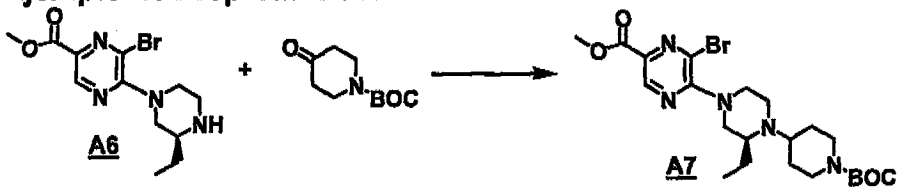
Se cargaron el compuesto **A4** (bruto, 42 g) y DMF (300 ml) en un matraz de 1000 ml. Se agregó lentamente a la solución agitada, NBS (32,0 g, 180 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se mantuvo a la misma temperatura con agitación durante 17 horas, se trató con sulfito de sodio saturado (200 ml), se diluyó con acetato de etilo, y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (2 X 300ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 3% en diclorometano dio **A5** como un gel naranja (47g, 98% durante 2 pasos).

Ejemplo de Preparación 4.



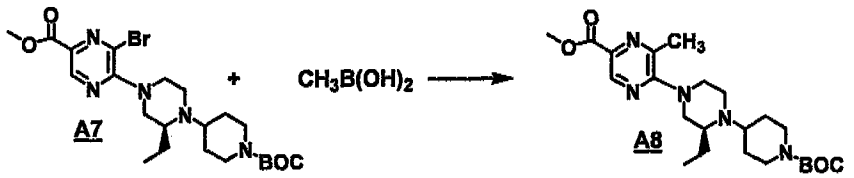
Se cargó un balón con **A5** (49,8 g, 116 mmol), ácido trifluoroacético (Acros, 100 ml), y diclorometano (Aldrich, 100 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y se concentró para eliminar el ácido. El residuo se trató con carbonato de potasio sólido (35 g), agua (100 ml) y una solución de NaOH 1,0 M a 0°C. La mezcla se extrajo con diclorometano (4 X 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron bajo presión reducida. El residuo se secó con una bomba de vacío casera para dar **A6** como un aceite marrón (36,20 g) que se utilizó en la próxima reacción sin purificación adicional.

Ejemplo de Preparación 5.



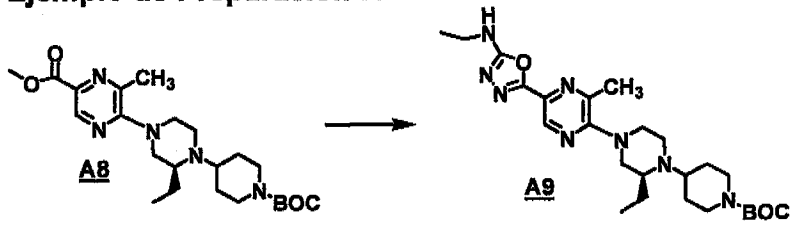
Se cargó un balón con **A6** (36,0 g, 110 mmol), N-Boc piperidin-4-ona (70,0 g, 351 mmol), y 1,2-dicloroetano (600 ml). Se agregó lentamente el reactivo reductor $NaB(OAc)_3H$ (70,0 g, 330 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días previo a tratarse con una solución de hidróxido sódico 1,0 M (800 ml). Se separó la mezcla y la solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo 20% en hexanos y metanol 2% en diclorometano como eluyente para dar **A7** como un gel rojo (38,0 g, 68%).

Ejemplo de Preparación 6.



Se cargó un balón con **A7** (10,87 g, 21,21 mmol), ácido metilborónico (Aldrich, 3,82 g, 63,82 mmol), carbonato de potasio (Aldrich, 15,0 g, 109 mmol), y DMF (100 ml). La suspensión resultante se desgasificó durante 30 minutos vía burbujeo de nitrógeno previo a la adición de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (Aldrich, 1,5 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 85°C durante 20 horas con agitación, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (4X300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando 2 metanol 2% en diclorometano como eluyente para dar **A8** como un gel rojo (5,95 g, 62%).

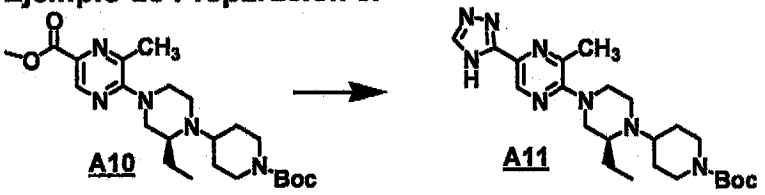
Ejemplo de Preparación 7.



Se cargó un recipiente a presión con **A8** (4,23 g, 8,86 mmol), hidrazina (2,83 g, 88,6 mmol), y etanol (45 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con isocianato de etilo (0,92 g, 12,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas previo a las adiciones de 4-dimetilaminopiridina (0,25 g, 2,05 mmol), trietilamina (6,0 ml, 43 mmol), y cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,97 g, 10,4 mmol) a temperatura ambiente.

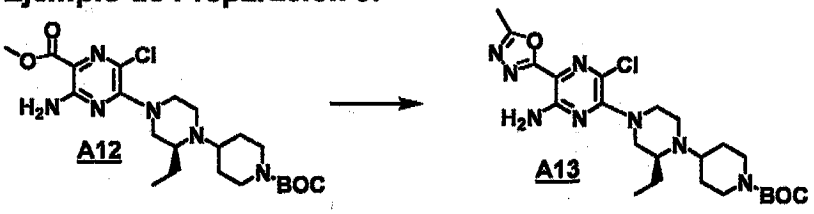
La reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 20 horas, se diluyó con diclorometano (600 ml). La solución se lavó con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 3% a 5% en diclorometano para proveer **A9** como un aceite amarillo (2,62 g, 60%). M+H = 501.

Ejemplo de Preparación 8.



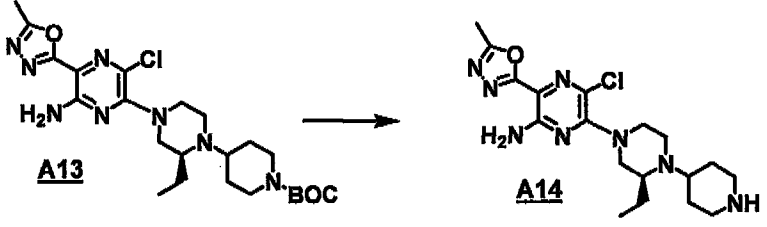
Se cargó un recipiente a presión con el éster intermediario **A10** (0,083 g, 0,185 mmol) y una solución de amoníaco en 1,4-dioxano (10 ml de 0,5 M, 5 mmol). La solución se calentó a 100°C durante 12 horas y se enfrío a temperatura ambiente. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se cargó en otro recipiente a presión y se trató con N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2 ml). El vaso de reacción se selló y calentó a 110°C durante 2,5 horas. El solvente se evaporó y el sólido marrón se disolvió en ácido acético (2 ml) en un recipiente a presión. Se agregó al vaso monohidrato de hidrazina (0,3 ml, 6,2 mmol), y se calentó el vaso de reacción sellado a 90°C durante 2 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, y el producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar el intermediario **A11** como una sal de TFA (0,093 g, 88%). MS, M+H = 457.

Ejemplo de Preparación 9.



Se cargó un recipiente a presión con **A12** (2,0 g, 4,14 mmol), hidrazina (1,6 g, 52,3 mmol), y etanol (40 ml). La solución resultante se calentó a 100°C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 2 a 7% en diclorometano como eluyente para obtener un aceite amarillo (1,91 g, 95%). Este producto se disolvió en diclorometano (20 ml), se trató con anhídrido acético (0,525 g, 5,14 mmol) y trietilamina (0,80 g, 7,9 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas y se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 X 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 2 % a 10 % en diclorometano para dar un aceite amarillo (1,89 g, 91%). Este compuesto se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,756 g, 3,96 mmol) y trietilamina (2,18 g, 21,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se mantuvo a esa temperatura durante 20 horas, se diluyó con diclorometano (200 ml) y se vertió en agua (200 ml). La capa acuosa se separó y extrajo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 1% a 5 % en diclorometano para dar **A13** como un aceite amarillo (1,45 g, 79%). M+H = 507.

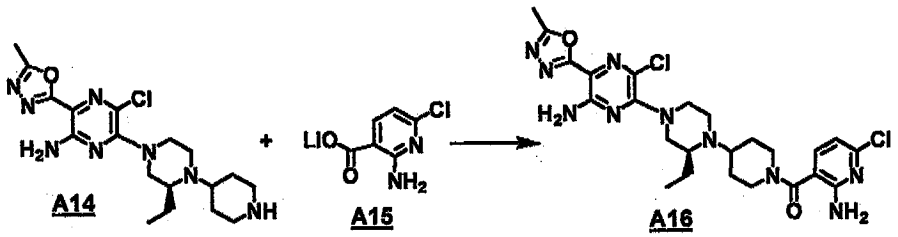
Ejemplo de Preparación 10.



A13 A14

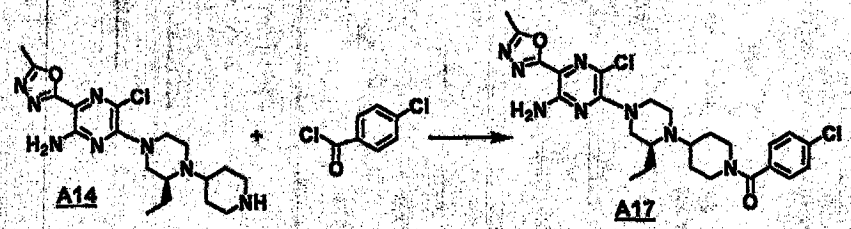
Se cargó un balón con **A13** (1,45 g, 2,86 mmol), ácido trifluoroacético (23 g, 202 mmol), y diclorometano (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo seco se trató con en un matraz con carbonato de sodio (8 g), NaOH 1,0 M (10 ml) y agua (10 ml). Luego de 10 minutos de agitación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se secó con una bomba de vacío casera para dar **A14** como un gel amarillo (0,85 g, 73%) sin purificación adicional.

Ejemplo de Preparación 11. Preparación del Compuesto No. 23 de la Tabla 1.



Se cargó un balón con el intermediario **A14** (0,79 g, 1,94 mmol), 2-amino-6-cloronicotinato de litio (0,52 g, 2,91 mmol, preparación a continuación), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,11 g, 5,83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,79 g, 5,83 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,51 g, 19,4 mmol) y DMF (7 ml). La solución resultante se agitó a 70°C. Luego de un día, se enfrió la solución a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (4 X 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (metanol 3% a 8% en cloruro de metileno como eluyente) para dar el compuesto del título **A16** (0,712 g, 65%). M+H = 561.

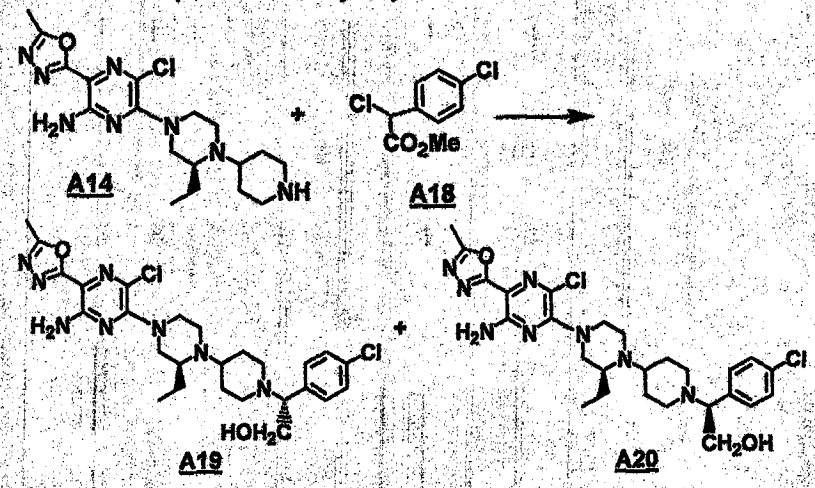
Ejemplo de Preparación 12. Preparación del Compuesto No. 43 de la Tabla 1



A14 A17

Se cargó un balón con **A14** (429 mg, 1,05 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,161 ml, 1,26 mmol), trietilamina (0,293 ml, 2,1 mmol), y diclorometano (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hours, se diluyó con diclorometano, se lavó con carbonato de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó bajo vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 5% en diclorometano para dar el compuesto deseado **A17** (565 mg, 99%). M+H = 545.

Ejemplo de Preparación 13. Preparación del Compuesto No. 5 de la Tabla 1 & del Compuesto del Ejemplo No. 62

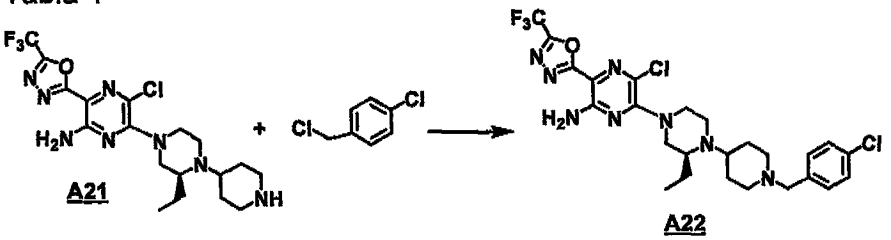


A14 A18 A19 A20

Se cargó un balón con **A14** (142 mg, 1,35 mmol), **A18** (92 mg, 1,42 mmol), trietilamina (0,098 ml, 2,70 mmol), yoduro de sodio (5,3 mg, 0,035 mmol), y DMF (1,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con acetato de etilo, y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Luego

de la concentración, se purificó el residuo mediante TLC preparativa sobre gel de sílice para dar dos isómeros (99 mg y 101 mg respectivamente, 97%). El isómero más polar (44 mg) se disolvió en THF (2 ml) y se trató con DIBAL en ciclohexano (0,74 ml de 1,0M, 0,74 mmol) a -15°C. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos, se trató con metanol y bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La purificación del residuo mediante TLC preparativa sobre gel de sílice dio **A19** como un sólido amarillo (31 mg, 76%). M+H = 561. El mismo procedimiento sobre el isómero menos polar dio el producto deseado **A20** en un rendimiento del 69%. Las configuraciones del centro quiral bencílico en **A19** y **A20** se asignaron de manera tentativa.

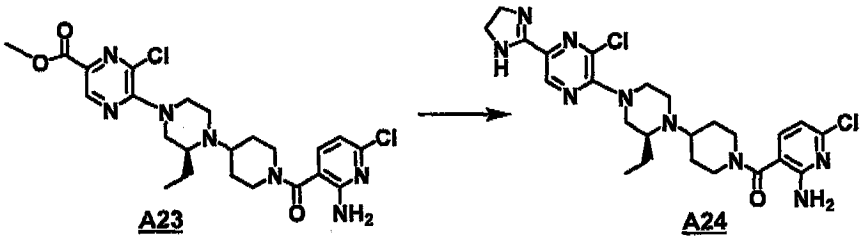
Ejemplo de Preparación 14. Preparación del Compuesto No. 59 de la Tabla 1



A21 A22

Se cargó un balón con **A21** (36 mg, impuro, ~0,048 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (0,012 ml, 0,072 mmol), yoduro de sodio (11 mg, 0,072 mmol), trietilamina (0,02 ml, 0,14 mmol), y DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas, se diluyó con diclorometano, y se trató con una solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron en un evaporador rotatorio. La purificación del residuo mediante TLC preparativa sobre sílice dio **A22** como un sólido (16,5 mg, 59%). M+H = 585.

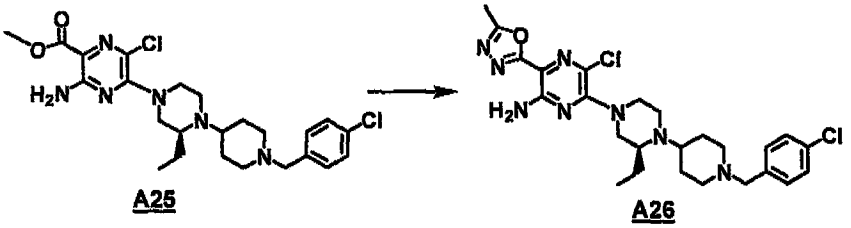
Ejemplo de Preparación 15. Preparación del Compuesto No. 28 de la Tabla 1



A23 A24

Se cargó un recipiente a presión con el intermediario **A23** (19 mg, 0,035 mmol) y una solución de amoníaco en 1,4-dioxano (5 ml de 0,5 M, 2,5 mmol). La solución se calentó a 100°C durante 12 horas y se enfrío a temperatura ambiente. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se cargó en un balón y se trató con diclorometano (0,5 ml) y piridina (0,015 ml, 0,18 mmol). La solución resultante se agregó con anhídruro trifluoroacético (0,016 ml, 0,11 mmol) a 0°C, se agitó durante 6 horas de 0°C a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se vertió en bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Luego de la concentración, el residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre sílice para dar un ciano compuesto (17 mg, 85%). Se cargó un balón con tolueno (0,5 ml), etilendiamina (0,02 ml, 0,29 mmol), y una solución de trimetilaluminio en tolueno (0,1 ml de 2 M, 0,20 mmol). A esta mezcla se agregó una solución del ciano compuesto anterior (17 mg, 0,029 mmol) en tolueno (1 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se trató con carbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Luego de la concentración, el residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (metanol 10% en diclorometano) para dar **A24** como un sólido (5,7 mg, 35%). M+H = 532.

Ejemplo de Preparación 16. Preparación del Compuesto No. 4 de la Tabla 1

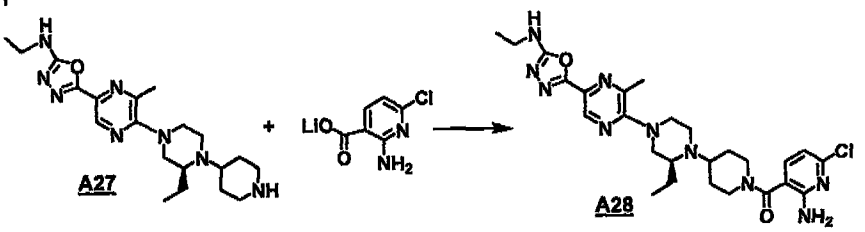


A25 A26

Se cargó un recipiente a presión con **A25** (142 mg, 0,28 mmol), hidrazina (0.04 ml, 1,12 mmol), y etanol (3 ml). La solución resultante se calentó a 100°C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 5% a 10% en diclorometano como eluyente para dar un intermediario (115 mg, 81%). Este producto (42 mg, 0,082 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se trató con anhídruro acético (0,010 ml, 0,11 mmol) y trietilamina (0,027 ml, 0,164 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con diclorometano, y se vertió en una solución saturado de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 10% en diclorometano para dar una amida (43,2 mg, 96%). Este compuesto (8,7 mg, 0,016 mmol) se disolvió en diclorometano (0,2 ml), se trató con anhídrido trifluoroacético (0,008 ml, 0,045 mmol) y piridina (0,004 ml, 0,048 mmol) a -10°C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 20 horas, se diluyó con diclorometano (10 ml), y se vertió en una solución acuosa de NaOH 10%. La capa acuosa se separó y extrajo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

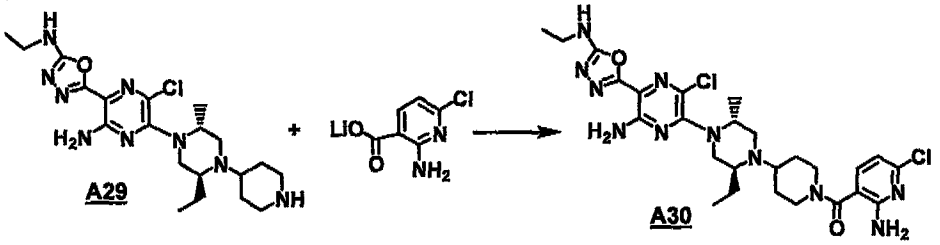
mediante TLC preparativa sobre gel de sílice para dar **A26** (5,3 mg, 63%). M+H = 531.

Ejemplo de Preparación 17. Preparación del Compuesto No. 16 de la Tabla 1



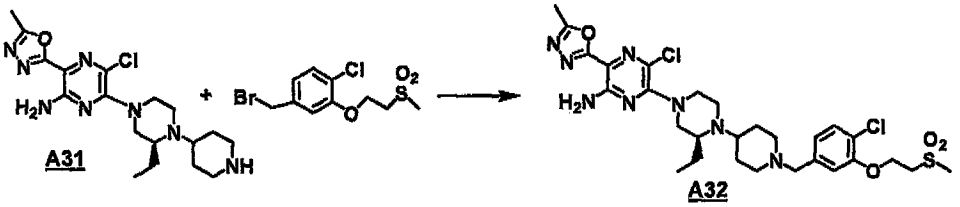
El compuesto **A28** se preparó mediante el mismo método expuesto en el Ejemplo de Preparación 11. M+H = 555.

Ejemplo de Preparación 18. Preparación del Compuesto No. 93 de la Tabla 1



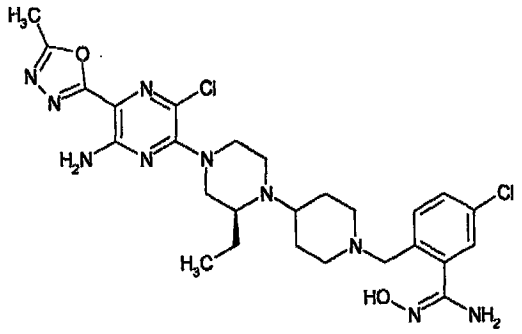
El compuesto **A30** se preparó mediante el mismo método expuesto en el Ejemplo de Preparación 11. M+H = 604.

Ejemplo de Preparación 19. Preparación del Compuesto No. 94 de la Tabla 1



El compuesto **A32** se preparó mediante el mismo método expuesto en el Ejemplo de Preparación 14. M+H = 653.

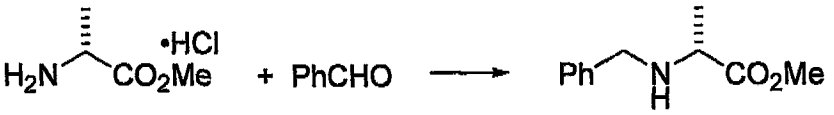
Ejemplo de Preparación 20. Preparación del Compuesto No. 1 de la Tabla 1



El compuesto No. 1 de la Tabla 1 se preparó por alquilación del Compuesto A14 con bromuro de 2-cianobencilo como en el Ejemplo de Preparación 14. El tratamiento adicional del éster intermediario con clorhidrato de hidroxilamina (13 mg, 300 moles %) en carbonato de sodio y calentamiento a reflujo durante 16 horas dio el Compuesto No 1. (11 mg).

Ejemplo de Preparación 21.

Paso A

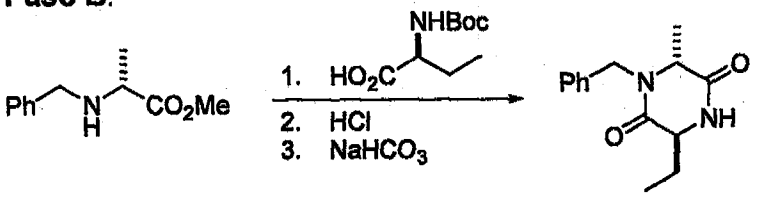


A33 A34

Se agregó benzaldehído (19 ml, 19 g, 0,18 mol) a una solución de clorhidrato de D-alanina metil éster (25 g, 0,18 mol) en CH_2Cl_2 seco (300 ml). La solución se agitó a 22°C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo–agua y se agregó en porciones triacetoxiborohidruro sódico sólido (46 g, 0,22 mol) durante ~15 min. Se retiró el baño de hielo y la solución blanca lechosa se agitó a 22°C durante 7 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el barro resultante se repartió entre EtOAc (~100 ml) y HCl 1 N (~400 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (~50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH ~10 con NaOH 1N (450 ml) y la capa acuosa lechosa se extrajo inmediatamente con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~250 ml), se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar *N*-bencil-D-alanina metil éster (28 g, 80%) como un semisólido incoloro.

Paso B.

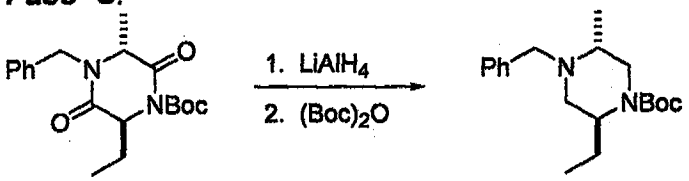


A34 A35

Se agregó una solución de ácido *N*-Boc-2(*S*)-aminobutírico (29,5 g, 0,145 mol; Anaspec, Inc.) en CH_2Cl_2 (100 ml) a una solución de *N*-bencil-D-alanina metil éster (28 g, 0,15 mol) y EDCI•HCl (30,6 g, 0,160 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 16 horas. Se agregaron en forma adicional, ácido *N*-Boc-2(*S*)-aminobutírico (5,9 g, 29 mmol), EDCI•HCl (11,1 g, 58 mmol) y DMF (20 ml). Luego de 1 día, se eliminaron los solventes a presión reducida, y se disolvió el residuo en EtOAc. La solución orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N, carbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y posterior concentración dio un aceite incoloro.

El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se burbujeó HCl gaseoso a la solución agitada durante 1,5 horas. Luego de la eliminación del solvente a presión reducida, el sólido blanco resultante se suspendió en EtOAc (500 ml) y una solución acuosa de $NaHCO_3$ (150 ml). La mezcla se agitó a ta durante 18 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y concentró para dar el Compuesto **A35** (21,9 g, 61% luego de 2 pasos).

Paso C.



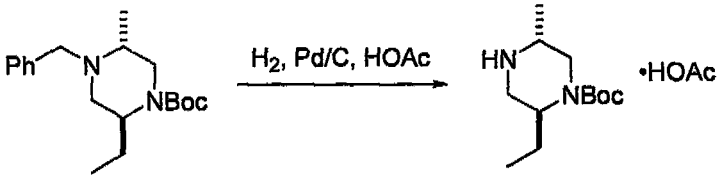
318 320

A35 A36

Se disolvió la dicetopiperazina **A35** (21,9 g, 89 mmol) en THF seco (500 ml). Se agregó cautelosamente y en porciones, $LiAlH_4$ en polvo (10,1 g, 267 mmol) durante ~30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1 hora, a 65°C durante 1 día, y luego a 22°C durante otras 24 horas. Se desactivó la reacción mediante la adición prudente gota a gota de agua (10 ml) durante 1 hora. Se agregaron secuencialmente una solución acuosa de NaOH 1 N (20 ml) y agua (30 ml) y la mezcla de reacción blanca lechosa se agitó a ta durante 1 hora. El precipitado blanco gelatinoso formado, se eliminó mediante filtración a través de Celite®. La torta filtrante se lavó copiosamente con EtOAc (~500 ml). Se evaporaron los filtrados combinados. El residuo se disolvió en Et_2O (~500 ml) y luego se llevó a sequedad para dar 2(*S*)-etil-4-bencil-5(*R*)-metilpiperazina (18,4 g, 93%) como un aceite amarillo-dorado pálido.

La piperazina anterior (18,3 g, 84 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se agregó dicarbonato de di-*t*-butilo sólido (18,3 g, 84 mmol). Luego de agitarse durante 30 minutos a ta, se eliminó el solvente y el líquido amarillo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con hexanos-Et_2O 3:1 para dar 1-Boc-2(*S*)-etil-4-bencil-5(*R*)-metilpiperazina (**A36**) como un líquido claro incoloro (24,9 g, 93%).

Paso D.

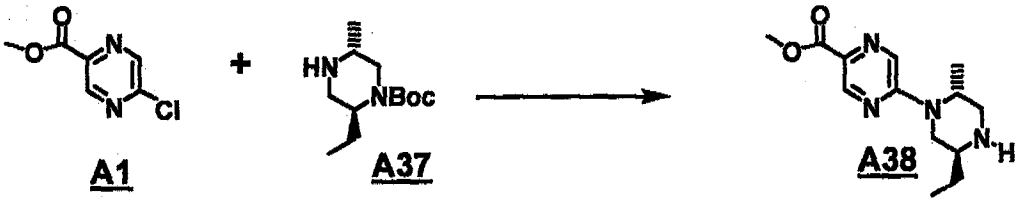


A36 A37

Se agitó bajo una atmósfera de H_2 [344,7 kPa (50 psi)] durante 24 horas una mezcla de 1-Boc-2(*S*)-etil-4-bencil-5(*R*)-metilpiperazina (**A36**; 13.6 g, 43 mmol), ácido acético glacial (2,5 ml) y Pd/C 10% (4,5 g) en metanol (150 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta filtrante se lavó copiosamente con

EtOAc (~500 ml). Los filtrados combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite claro incoloro. La coevaporación adicional con CH_2Cl_2 (200 ml) y Et_2O (2 x 200 ml) dio la sal del ácido 1-Boc-2(*S*)-etil-5(*R*)-metilpiperazin acético deseada (**A37**, 9,7 g) como un aceite viscoso.

Ejemplo de Preparación 22.

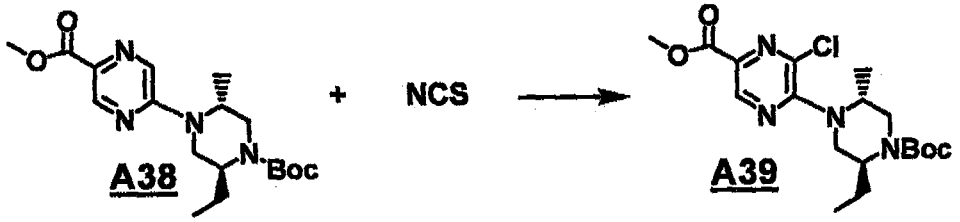


A1 **A37** **A38**

Se disolvió la la sal del ácido 1-Boc-2(*S*)-etil-5(*R*)-metilpiperazin acético (10 g) en diclorometano (100 ml) y se trató con trietilamina (4 ml, 3 g). Se evaporó el solvente y el residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol 3% (conteniendo amoníaco) en diclorometano para dar 1-Boc-2(*S*)-etil-5(*R*)-metilpiperazina de base libre (7.2 g).

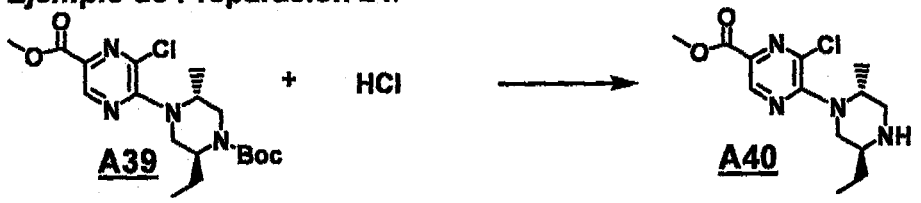
Se cargó un balón con 2-cloropirazin-5-carboxilato de metilo (Lonza, 4,83 g, 28 mmol), 1-Boc-2(*S*)-etil-5(*R*)-metilpiperazina de base libre (6,4 g, 28 mmol), carbonato de cesio (Aldrich, 14 g, 42 mmol) y 1,4 dioxano (100 ml). La suspensión resultante se agitó a 100°C durante 2 días y luego se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (3 X 400 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 1% (conteniendo hidróxido de amonio 10%) en diclorometano como eluyente para dar **A38** (9,0 g, 90%), como un sólido beige.

Ejemplo de Preparación 23.



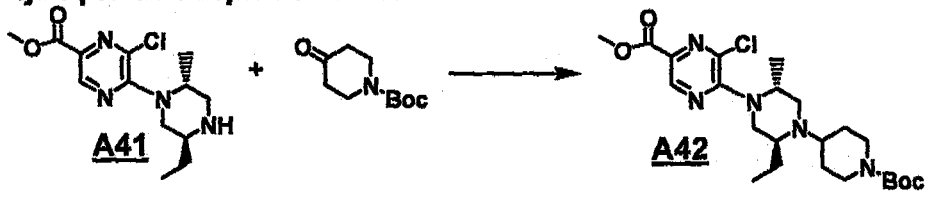
Se disolvió el compuesto **A38** (9,0 g, 25 mmol) en DMF (60 ml) y se agregó N-clorosucinimida (4,2 g, 32 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre magnesio de sulfato anhidro, se filtró, y concentró a presión reducida para dar **A39** (7,95 g, 81%) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 24.



Se disolvió el compuesto **A39** (7,95 g, 20 mmol) en metanol (15 ml) y se trató con HCl (25 ml, 4 M en dioxano, 100 mmol). Luego de agitarse durante 3 horas a ta, se eliminó el solvente para dar un producto bruto amarillo. El producto bruto se tomó en metanol (100 ml), se trató con trietilamina (10 ml), la solución se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con metanol 4,5% (conteniendo amoníaco) en diclorometano. El producto deseado **A40** (4,8 g, 81%).

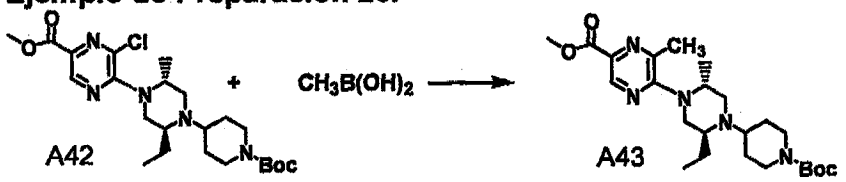
Ejemplo de Preparación 25.



Se cargó un balón con **A41** (4.8 g, 16 mmol), N-Boc-4-piperidona (9,61 g, 48 mmol), y diclorometano (60 ml) y se agitó la solución resultante a ta durante 30 minutos. Se agregó lentamente el agente reductor $NaBH(OAc)_3$ (10,2 g, 48 mmol)

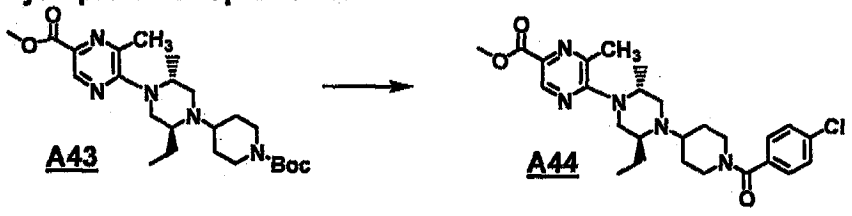
con agitación. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 hora, luego se diluyó con diclorometano (40 ml), y se agitó a ta durante 18 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1,0 M y se agitó la mezcla a ta durante 2 horas. Se separó la mezcla y se extrajo la solución acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 1,5% (conteniendo hidróxido de amonio 10%) en diclorometano como eluyente para dar **A42** como un sólido amarillo pálido (6,50 g, 85%).

Ejemplo de Preparación 26.



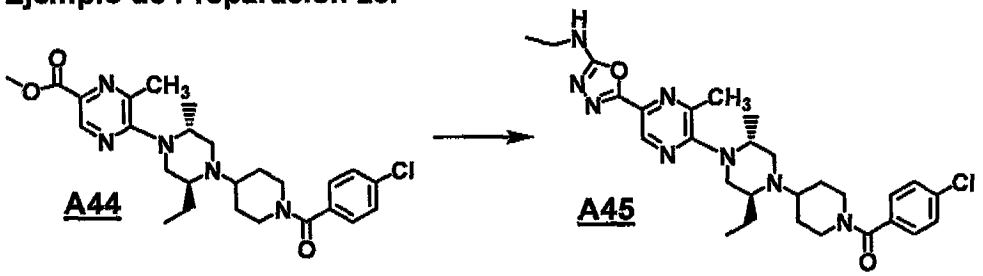
Se cargó un balón con **A42** (4,83 g, 10 mmol), ácido metilborónico (Aldrich, 1,8 g, 30 mmol), carbonato de potasio (Aldrich, 6,9 g, 50 mmol), y DMF (30 ml). La suspensión resultante se desgasificó durante 30 minutos vía burbujeo de nitrógeno previo a la adición de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (Aldrich, 351 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 100°C durante 3 horas con agitación, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 X 150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto **A43** como un sólido marrón claro (4,16 g), que se usó posteriormente sin purificación adicional.

Ejemplo de Preparación 27.



Se agitó el producto bruto **A43** (4,2 g) con una solución de cloruro de hidrógeno (10 ml, 4 M en 1,4-dioxano) en metanol (10 ml) a ta durante 18 horas. La evaporación del solvente dio un sólido marrón claro (4,6 g), una porción del cual (2,5 g) se suspendió en DMF (10 ml). Se agregaron secuencialmente trietilamina (3,5 ml, 2,5 g, 25 mmol), ácido 4-clorobenzoico (1,5 g, 7,3 mmol), y HATU (2,81 g, 7,4 mmol), y se agitó la mezcla hasta el día siguiente a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 2% (conteniendo hidróxido de amonio 10%) en diclorometano como eluyente para dar **A44** como un sólido amarillo pálido (1,50 g, 61%).

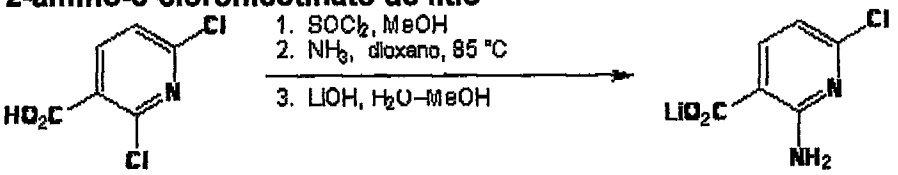
Ejemplo de Preparación 28.



Se cargó un recipiente a presión con **A44** (4,23 g, 8,86 mmol), hidrazina (0,95 ml, 0,97 g, 30 mmol), y metanol (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 60°C y luego hasta el día siguiente a ta. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con isocianato de etilo (0,23 ml, 207 mg, 3,0 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora previa a las adiciones de 4-dimetilaminopiridina (146 mg, 1,2 mmol), trietilamina (0,40 ml, 290 mg, 2,9

mmol), y cloruro de *p*-toluensulfonilo (550 mg, 2,9 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 20 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y se reemplazó con acetato de etilo (100 ml), se con una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), agua (25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando metanol 3% (conteniendo hidróxido de amonio 10%) en diclorometano para dar **A45** como un sólido beige (0,90 g, 54%). M+H = 553.

2-amino-5-cloronicotinato de litio



Se enfrió a 0°C una solución de ácido 2,5-dicloronicotínico (20,2 g, 0,105 mol) en metanol (500 ml) y se agregó durante ~30 minutos cloruro de tionilo puro (38 ml, 63 g, 0,525 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se eliminó el baño refrigerante, se permitió a la temperatura de reacción calentarse a ta, y se permitió a la reacción agitarse por 2 días adicionales a temperatura ambiente y se eliminó el solvente a presión reducida para dar un residuo blancuzco. El residuo se disolvió en Et_2O (~500 ml) y la solución resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de $NaHCO_3$ acuoso (~300 ml), agua (~300 ml), y salmuera (~300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. La eliminación del solvente a presión reducida dio 2,5-dicloronicotinato de metilo (21,0 g, 97%) como un sólido blanco.

Por duplicado, sobre idénticas escalas en dos recipientes de presión, se disolvió 2,5-dicloronicotinato de metilo (4,5 g, 22 mmol) en una solución de amoníaco (250 ml, 0,5 M en 1,4-dioxano; 0,125 mol). Los recipientes de presión

se sellaron y calentaron a (85 ± 5)°C durante 9 días. Se permitió a ambas mezclas de reacción enfriarse a temperatura ambiente, luego combinarse y concentrarse a presión reducida para dar un sólido blanco. La disolución del sólido en acetona–MeOH (~500 ml) 1:1, seguido de la absorción sobre gel de sílice (25 g) y posterior purificación mediante cromatografía flash en columna (hexano–CH_2Cl_2–Et_2O 25:10:1), dio 6,08 g (75%) de 2-amino-5-cloronicotinato de metilo.

Se agregó en una porción una solución de $LiOH•H_2O$ (1,38 g, 33 mmol) en agua (33 ml) a una suspensión de 2-amino-5-cloronicotinato de metilo (6,08 g, 27 mmol) en MeOH (110 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas, y gradualmente se tornó homogénea. Los solventes se eliminaron a presión reducida, y luego de secar el sólido blanco resultante bajo aspiración (<1 mmHg) a peso constante, se obtuvieron 5,51 g (95%) de 2-amino-5-cloronicotinato de litio.

Ejemplos Biológicos:

Los compuestos inventivos pueden evaluarse fácilmente para determinar actividad en los receptores de CXCR3 mediante métodos conocidos, tales como, por ejemplo, el Ensayo del Desarrollo de Unión a CXCR3 Humano (N-delta 4).

Clonación y expresión de CXCR3 humano (N-delta 4):

Se clonó el ADN que codifica el CXCR3 humano mediante PCR utilizando ADN genómico humano (Promega, Madison, WI) como molde. Los cebadores de PCR se diseñaron tomando como base la secuencia publicada del receptor GPR9 huérfano humano (1) con sitios de restricción incorporados, secuencia de consenso Kozak, líder CD8 y etiqueta Flag. Se subclonó el producto de PCR en el vector pME18Sneo de expresión de mamíferos,,un derivado del vector de expresión SR-alfa (denominado pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4).

325 327 327

Se transfectaron células de ratón pro-B Ba/F3 IL-3-dependientes mediante electroporación en 0,4 ml de PBS de Dulbecco que contenía 4 X 10^6 células con 20 µg de plásmido de ADN pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4). Las células se sometieron a pulsos de 400 Volts, 100 OHMs, 960 µFd. Las células transfectadas se sometieron a selección con 1 mg/ml de G418 (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Los clones Ba/F3 resistentes a G418 se monitorearon para determinar la expresión de CXCR3 por unión específica de [^{125}I] IP-10 (NEN Life Science Products, Boston, MA).

Preparación de membranas con Ba/F3-hCXCR3 (N-delta 4):

Se peletizaron células Ba/F3 que expresan CXCR3 humano (N-delta 4) y se resuspendieron en el buffer de lisis que contenía HEPES 10 mM, pH 7,5 e inhibidores de proteasas Complete® (1 comprimido por cada 100 ml) (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a una densidad celular de 20 x 10^6 células por ml. Luego de 5 minutos de incubación sobre hielo, se transfirieron las células a una bomba de disrupción celular 4639 (Parr Instrument, Moline, IL) y se aplicaron con 10342 kPa (1.500 psi) de nitrógeno durante 30 minutos sobre hielo. Se eliminaron los residuos celulares grandes mediante centrifugación a 1000 x g. La membrana celular en el sobrenadante se sedimentó a 100000 x g. La membrana se resuspendió en el buffer de lisis suplementado con sacarosa 10% y se conservó a –80°C. La concentración total de proteína de la membrana se determinó mediante el método BCA de Pierce (Rockford, IL).

Ensayo de proximidad por centelleo (SPA) de CXCR3 Humano (N-delta 4):

Para cada punto del ensayo, se preincubaron 2 µg de membrana durante 1 hora con 300 µg de perlas de SPA cubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA) (Amersham, Arlington Heights, IL) en el buffer de unión (HEPES 50 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 125 mM, NaN_3 0,002%, BSA 1,0%) a temperatura ambiente. Las perlas se agitaron, se lavaron una vez, se resuspendieron en el

buffer de unión y se transfirieron a una Isoplaca de 96 pocilos (Wallac, Gaithersburg, MD). Se agregaron 25 pM de [^{125}I] IP-10 con compuestos de prueba en una serie de titulación para iniciar la reacción. Luego de 3 horas de reacción a temperatura ambiente, la cantidad de [^{125}I] IP-10 unida a las perlas de SPA se determinó con un contador Wallac Microbeta 1450.

Los valores de Ki para los diversos compuestos que sirven de ejemplo de la presente invención se dan en la Tabla 1 mencionada anteriormente. A partir de estos valores, será evidente para las personas con experiencia en la técnica que los compuestos de la invención tienen excelente utilidad como antagonistas de CXCR3.

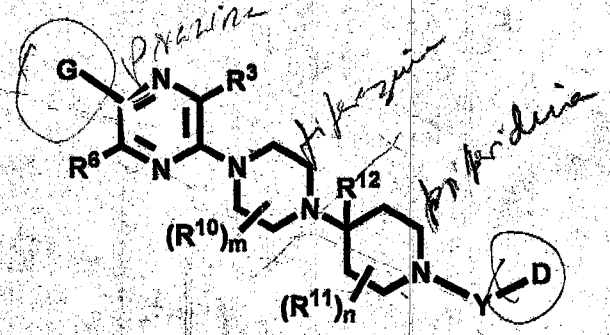
Aunque la presente invención ha sido descripta en conjunción con las realizaciones específicas expuestas con anterioridad, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma serán evidentes para aquellas personas con experiencia en la técnica. Todas las mencionadas alternativas, modificaciones y variaciones deben quedar comprendidas dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

327-329

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo

1. Un compuesto que tiene la estructura general expuesta en la Fórmula 1:



Fórmula 1

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo, donde:

G representa un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto -C=N- como parte del anillo heteroarilo o heterociclenilo, conteniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo en forma opcional y adicional uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en N, N(→O), O, S, S(O) y $S(O_2)$ sobre el anillo, restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente, además donde dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo puede ser (i) no sustituido, o (ii) sustituido en forma opcional e independiente en uno o más átomos de carbono anulares con uno o más sustituyentes R^9, o en uno o más átomos de nitrógeno anulares con uno o más sustituyentes R^8, donde dichos sustituyentes R^8 y R^9 pueden ser iguales o diferentes;

los restos R^3 y R^6 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo,

aralquilo, -CN, CF_3, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxialquilo, -N=CH-(R^{31}), -C(=O)N(R^{30})$_2$, -N(R^{30})$_2$, -OR^{30}, -SO_2(R^{31}), -N(R^{30})C(=O)N(R^{30})$_2$ y -N(R^{30})C(=O)R^{31};

los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)-aril-halógeno, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$OR^{31}, -(CH_2)$_q$$NH_2$, -($CH_2$)$_qNHR^{31}$, -($CH_2$)$_q$C(=O)NH$R^{31}$, CH_2)$_q$C(=O)OR^{31}, -(CH_2)$_q$$SO_2$$R^{31}$, -($CH_2$)$_qNSO_2$$R^{31}$, o -($CH_2$)$_q$$SO_2NHR^{31}$;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alcoxi, amidinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, -C(=O)OR^{30}, -C(=O)N(R^{30})$_2$, -C(=S)N(R^{30})$_2$, -C(=O)alquilo, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$OR^{31}, -(CH_2)$_q$$NH_2$, -($CH_2$)$_qNHR^{31}$, -($CH_2$)$_q$C(=O)NH$R^{31}$, -($CH_2$)$_q$$SO_2$$R^{31}$, -($CH_2$)$_qNSO_2$$R^{31}$, -($CH_2$)$_q$$SO_2NHR^{31}$, -N($R^{30}$)$_2$, -N($R^{30}$)S($O_2$)$R^{31}$, -N($R^{30}$) C(=O)N($R^{30}$)$_2$, -O$R^{30}$, -$SO_2$($R^{31}$), -$SO_2$N($R^{30}$)$_2$, =O y =S;

los restos R^{10} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilalquilo, -CO_2H, hidroxialquilo, -C(=O)N(R^{30})$_2$, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$OR^{31} ,-OR^{30}, halógeno, =O y -C(=O)R^{31};

los restos R^{11} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, alquilarilo, arilalquilo, carboxamida, CO_2H, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$OR^{31}, -OR^{30}, halógeno, = O y -C(=O)R^{31};

los restos R^{12} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, -CN, -C(=O)N(R^{30})$_2$, -(CH_2)$_q$OH, -(CH_2)$_q$OR^{31} y -S(O_2)R^{31};

el anillo D es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de cinco a nueve miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados en forma independiente de O, S o N, donde el anillo D no se sustituye o se sustituye en forma opcional con 1 a 5 restos R^{20} seleccionadas en forma independiente;

los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquiniloC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$ y $-OSi(R^{30})_3$; o alternativamente dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0-4 restos R^{21};

los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo,

330

alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxicarbonilo, aralquiltio, arilo, aroílo, ariloxi, carboxamido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquiniloC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=NR^{30})NHR^{30}$, $-C(=NOH)N(R^{30})_2$, $-C(=NOR^{31})N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})S(O)_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$ y $-OSi(R^{30})_3$;

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, $-CHR^{13}C(=O)-$, $-(CHR^{13})_rO-$, $-(CHR^{13})_r N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CHR^{13})-$, $-C(=O)-(CHR^{13})_r-$, $-C(=NR^{30})-$, $-C(=N-OR^{30})-$, $-CH(C(=O)NHR^{30})-$, CH-heteroaril-, $-C(R^{13}R^{13})_rC(R^{13})=C(R^{13})-$, $-(CHR^{13})_rC(=O)-$ y $-(CHR^{13})_rN(H)C(=O)-$; o alternativamente Y es cicloalquilo, heterociclenilo o heterociclilo, donde el cicloalquilo, heterociclenilo, o heterociclilo se fusiona con el anillo D;

los restos R^{13} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, espiroalquilo, $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-(CHR^{30})_qOH$, $-(CHR^{30})_qOR^{31}$, $-(CHR^{30})_qNH_2$, $-(CHR^{30})_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-NH_2$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OH$, OR^{30}, $-SO_2N(R^{30})_2$, y $-SO_2(R^{31})$;

los restos R^{30} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -cicloalquilalquilo, CN, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalquilo$, $-(CH_2)_qOalquilarilo$, $-(CH_2)_qOarilo$, $-(CH_2)_qOaralquilo$, $-(CH_2)_qOcicloalquilo$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalquilo$, $-(CH_2)_qN(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qNHalquilarilo$, $-(CH_2)_qNHarilo$, $-(CH_2)_qNHaralquilo$, $-(CH_2)_qNHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)O$-alquilo, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2arilo$, $-(CH_2)_qSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qNSO_2arilo$, $-(CH_2)_qNSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHarilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHaralquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHcicloalquilo$, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

los restos R^{31} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOalquilo$, $-(CH_2)_qOalquilarilo$, $-(CH_2)_qOarilo$, $-(CH_2)_qOaralquilo$, $-(CH_2)_qOcicloalquilo$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHalquilo$, $-(CH_2)_qN(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qNHalquilarilo$, $-(CH_2)_qNHarilo$, $-(CH_2)_qNHaralquilo$, $-(CH_2)_qNHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)N(alquilo)_2$, $-(CH_2)_qC(=O)NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHarilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHaralquilo$, $-(CH_2)_qC(=O)NHcicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2arilo$, $-(CH_2)_qSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2alquilarilo$, $-(CH_2)_qNSO_2arilo$, $-(CH_2)_qNSO_2aralquilo$, $-(CH_2)_qNSO_2cicloalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHalquilarilo$, $-(CH_2)_qSO_2NHarilo$,

$-(CH_2)_qSO_2NH$aralquilo, $-(CH_2)_qSO_2NH$cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

m es 0 a 4;

n es 0 a 4;

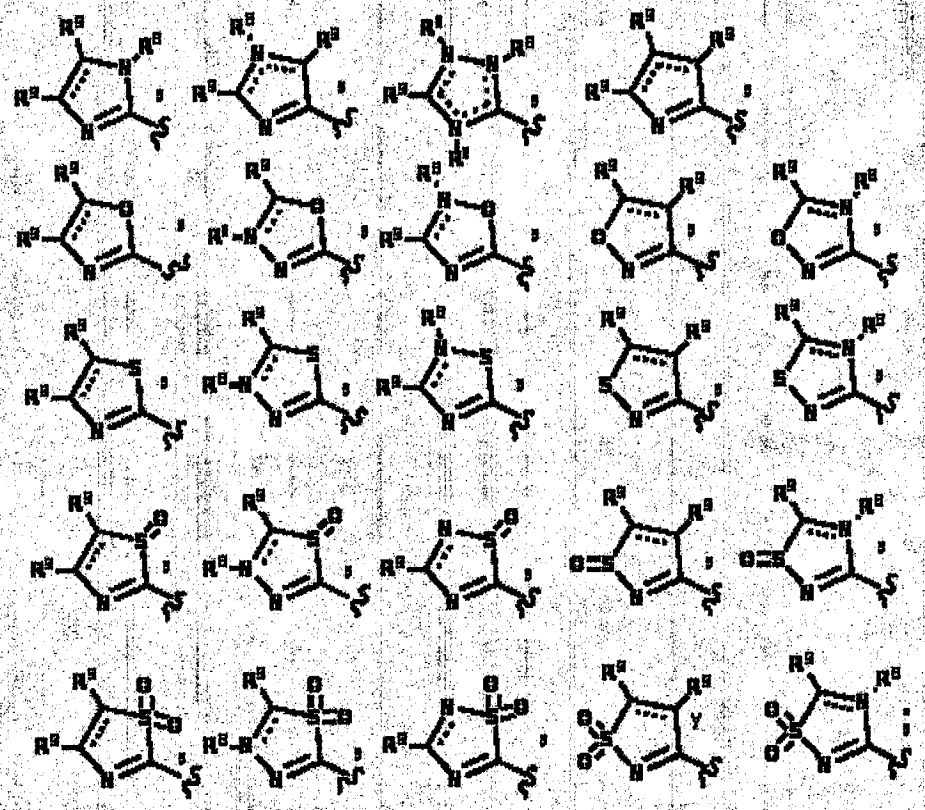
cada q puede ser igual o diferente, seleccionándose cada uno en forma independiente de1 a 5; y

r es 1 a 4;

con la condición que no haya dos dobles enlaces adyacentes en ningún anillo, y que cuando se sustituye un nitrógeno mediante dos grupos alquilo, dichos dos grupos alquilo pueden opcionalmente unirse uno con otro para formar un anillo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde G representa un anillo dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, triazol o tetrazol.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde G se selecciona del grupo que consiste en:



donde ⋯ es un enlace simple o un doble enlace.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, -F, -Cl, OCH_3, OCF_3 y CF_3.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo, y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_3$, -CN y -F.

334 336 337

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ y -C(=O)-aril-halógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) C(=O)NH(R^{30}), $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$ y $-SO_2N(H)R^{30}$.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, -N(H)CH_2C(=O)NH-ciclopropilo, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-fenil-alquilo, $-N(H)S(=O)_2$-alquilo, =S y =O.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, donde los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$,

335 337 350

-N(H)$CH_2C(=O)NHCH_3$, -N(H)$CH_2C(=O)$NH-ciclopropilo, -N(H)CH_2CH_2OH, -N(CH_2CH_3)S(=O)$_2$-fenil-alquilo y -N(H)S(=O)$_2$-alquilo.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo y carbonilo.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12, donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, -CH_3, –CH_2CH_3 y –$CH_2CH_2CH_3$, y m es 0-2.

14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo y carbonilo.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 14, donde R^{11} es H o -CH_3.

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, CN, -C(=O)N(R^{30})$_2$ y alquilo.

17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 16, donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, -CH_3, CN y -CH_2CH_3.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los átomos anulares del anillo D son independientemente C, N, O y S, y se sustituyen mediante 0-4 restos R^{20}.

19. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros y se sustituye mediante 0-4 restos R^{20}.

20. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, alquilheteroarilo, alquilsulfinilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralcoxi, arilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo,

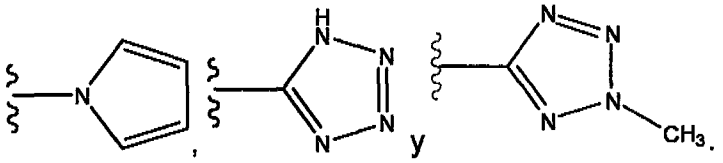
336 338 339

halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxialquilo, triflurometilo, trifluorometoxi, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-N(R^{30})SO_2N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$, $-SR^{30}$, $-SO_2N(R^{30})_2$, $-SO_2(R^{31})$, $-OSO_2(R^{31})$, y $-OSi(R^{30})_3$.

21. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$ y $-OSO_2(R^{31})$.

22. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0 a 4 restos R^{21}.

23. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,



24. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

25. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Y se selecciona del grupo que consiste en $-(CHR^{13})_r-$, $-(CR^{13}R^{13})_r-$, -C(=O)-, $-CHR^{13}C(=O)-$ y $-(CHR^{13})_rC(=O)$.

26. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenil)-, -C(=O)-, $-C(=O)CH_2-$ y -CH(C=O)O-alquil-.

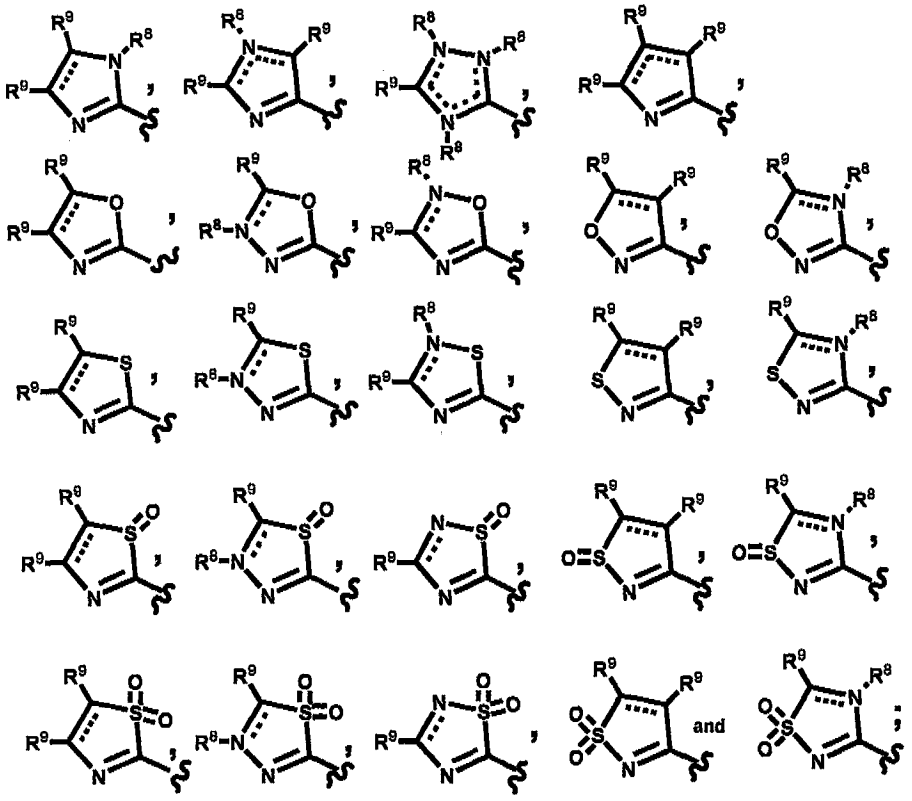
27. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde m es 0-2.

28. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde n es 0-2.

29. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde q es 1 o 2.

30. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde r es 1 o 2.

31. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el anillo G se selecciona del grupo que consiste en:



------ es un enlace simple o un doble enlace;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) $C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$ y $-SO_2N(H)R^{30}$;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo, y carbonilo;

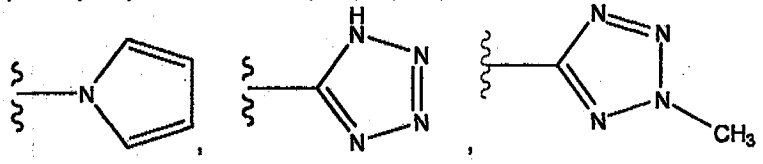
339 341

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo y carbonilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, CN, $-C(=O)N(R^{30})_2$ y alquilo;

precisión el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclenilo o heterociclilo de cinco a seis miembros y se sustituye mediante 0-4 restos R^{20};

los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, aquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, $-alquinilC(R^{31})_2OR^{31}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,

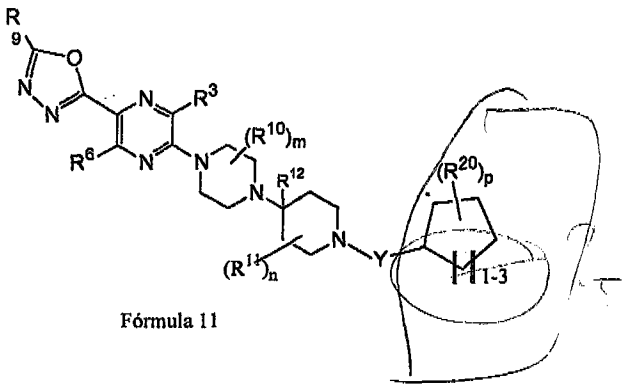


y $-OSO_2(R^{31})$;o alternativamente, dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0 a 4 restos R^{21};

los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenil$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O$-alquil-;

m es 0-2;



Fórmula 11

donde:

los restos R^8 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ y -C(=O)-aril-halógeno;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, -C(=O)alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, $-N(H)\ C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

L es C o N;

------ en la Fórmula 4 es un enlace simple o un doble enlace;

X en la Fórmula 9 es N, O, o S;

p es de 0 a 4; y

m, n, q, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{20} e Y son lo definido en la Reivindicación 1.

33. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$.

34. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo, y $-NR^{30}C(=O)N(R^{30})_2$.

35. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde los restos R^9 son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -OH, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, $-CH_2N(H)C(=O)CF_3$, -C(=O)N(H)-ciclopropilo, $-C(=O)N(H)CH_2CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, -N(H)-ciclopropil-CH_3, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, -N(H)CH_2C(=O)NH-ciclopropilo, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH_2NH_2$, $-N(H)CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, $-N(H)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(H)C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH_2C(=O)NH_2$, $-OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)S(=O)_2$-fenil-alquilo, $-N(H)S(=O)_2$-alquilo, =S y =O.

36. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo y carbonilo.

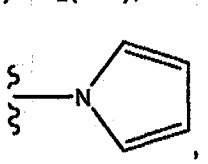
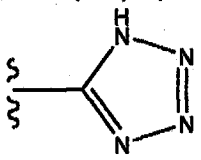
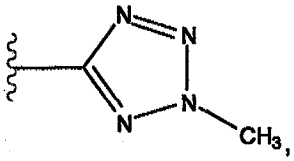
37. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, hidroxialquilo y carbonilo.

38. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_3$, CN o $-CH_2CH_3$.

39. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno, CN, CH_3, CF_3, OCF_3, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$, $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$, -alquiniloC$(R^{31})_2OR^{31}$,

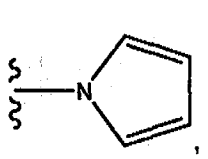
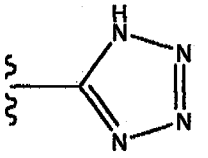
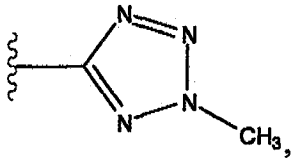
344345
347

$-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-NHC(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=NCN)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})SO_2(R^{31})$, $-OR^{30}$, $-OC(=O)N(R^{30})_2$,


,

,

y $-OSO_2(R^{31})$;o alternativamente, dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0 a 4 restos R^{21};

los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alcenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

40. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 39, donde los restos R^{20} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2$-$S(=O)_2CH_3$, -C(=O)H, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)S(=O)_2CH_3$, $-OCF_3$, -OH, F, Cl, Br, $-C(=NOH)NH_2$, $-OCH_2CH_2S(O_2)CH_3$, $-C(=O)NH_2$,


,

y

, o alternativamente dos restos R^{20} se conectan conjuntamente para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis miembros donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo de cinco o seis

345 347

miembros se fusiona al anillo D y el anillo fusionado se sustituye en forma opcional con 0 a 4 restos R^{21};

los restos R^{21} pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, ciano, cicloalquilo, formilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, y trifluorometoxi.

41. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde L es carbono.

42. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde L es nitrógeno.

43. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde Y se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_2$-fenil$)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$ y $-CH(C=O)O$-alquilo-.

44. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 32, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halógeno, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$ y $-CF_3$;

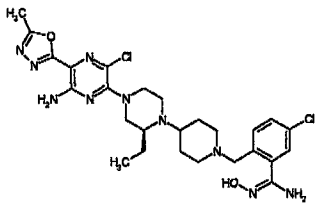
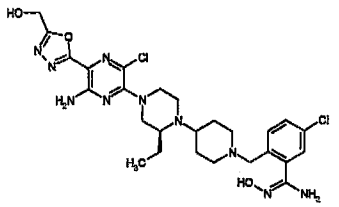
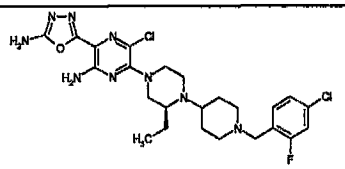
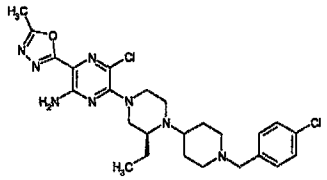
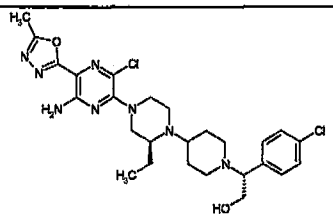
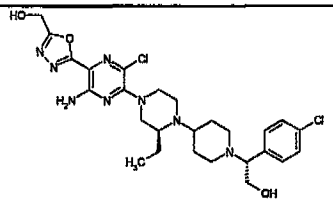
R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo, -CN, $-N(R^{30})_2$, $-OR^{30}$, -N=CH-alquilo, $-NR^{30}C(=O)$alquilo y $-R^{30}C(=O)N(R^{30})_2$;

los restos R^9 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno en forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, $-C(=O)N(H)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)$alquilo, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qOR^{31}$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qNHR^{31}$, $-N(H)R^{30}$, $-N(H)S(O_2)R^{31}$, -N(H) $C(=O)NH(R^{30})$, $-OR^{30}$, $-SO_2(R^{31})$, y $-SO_2N(H)R^{30}$;

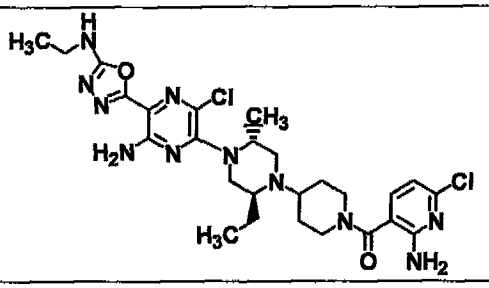
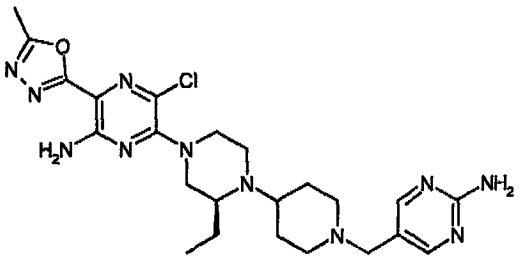
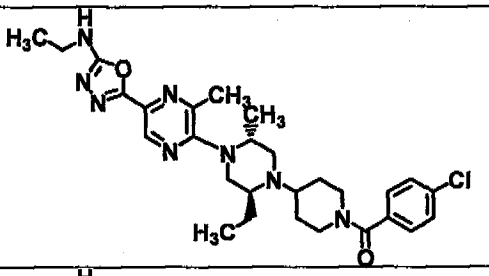
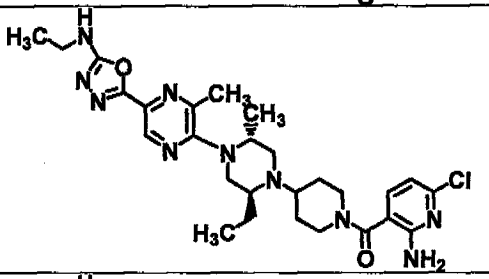
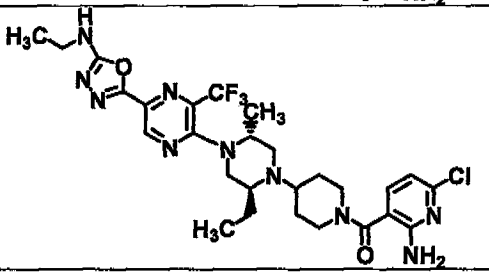
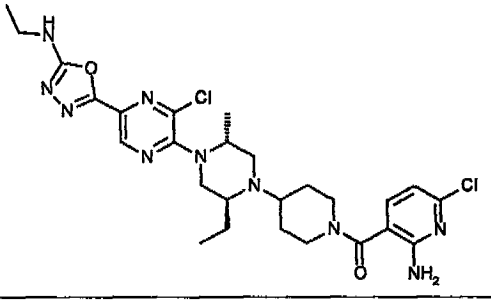
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, hidroxialquilo y carbonilo;

347 349 350

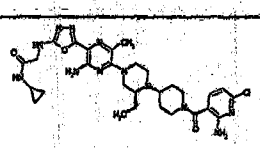
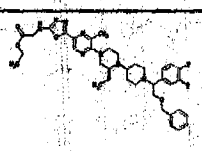
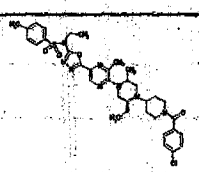
45. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en las siguientes:

Compuesto Número	ESTRUCTURA
1	
2	
3	
4	
5	
6	

360 365

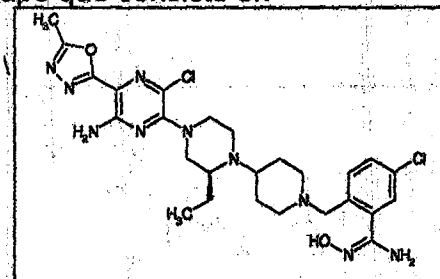
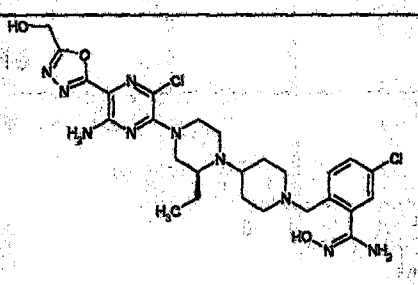
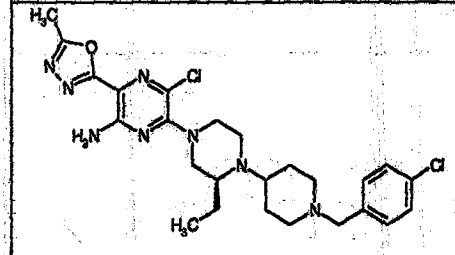
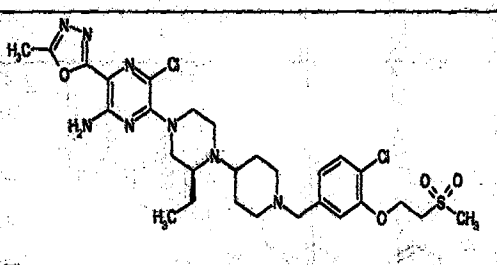
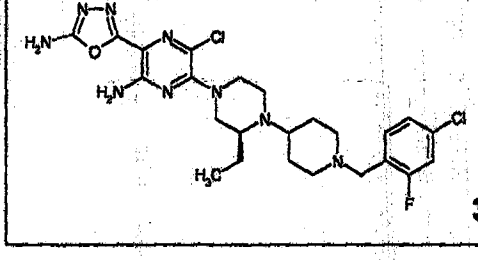
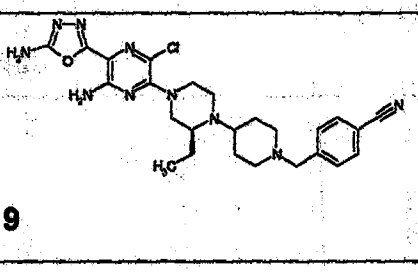
93	
95	
96	
97	
98	
100	

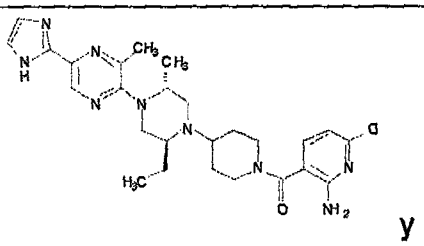
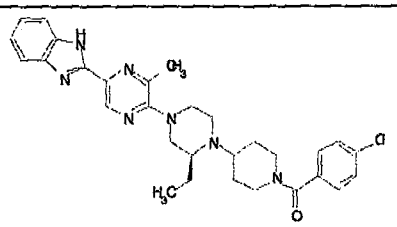
371 373

194	
195	
196	

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

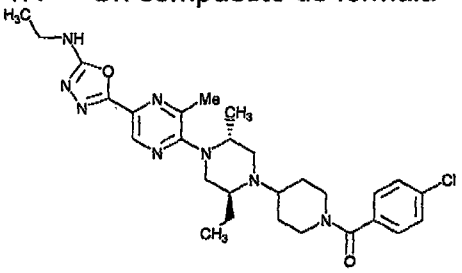
46. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 45, seleccionado del grupo que consiste en

 1	 2
 4	 7
 3	 9

 y **130**	 **146**

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

47. Un compuesto de fórmula



Comp 96

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

48. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 47, donde dicha sal es una sal mesilato.

49. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en forma purificada.

50. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo, en combinación con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

51. La composición farmacéutica de la Reivindicación 50, que comprende además al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar una enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas CXCR3.

52. Un método para tratar una enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas CXCR3 en un paciente necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de

al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

53. Un método de acuerdo con la Reivindicación 52 que comprende administrar al paciente (a) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar una enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas CXCR3, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

54. El método de acuerdo con la Reivindicación 52 donde el compuesto se une a un receptor CXCR3.

55. El método de acuerdo con la Reivindicación 52 que comprende administrar: (a) una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de la TNF-alfa-convertasa, inhibidores de citoquinas, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de p38, modificadores de la respuesta biológica; agentes anti-inflamatorios y terapéuticos.

56. El método de acuerdo con la Reivindicación 52 donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

57. Un método para inhibir o bloquear la quimiotaxis mediada por células T en un paciente necesitado de tal tratamiento, comprendiendo el método:

377-379
380

administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

58. Un método para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

59. El método de acuerdo con la Reivindicación 58, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, sulfapiridina, compuestos anti-TNF, compuestos anti-IL-12, corticosteroides, glucocorticoides, terapias dirigidas a los receptores de células T, inmunosupresores, metotrexato, azatioprina y 6-mercaptopurinas.

60. Un método para tratar o prevenir el rechazo a injertos en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

61. El método de acuerdo con la Reivindicación 60, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste

en: ciclosporina A, FK-506, FTY720, interferón beta, rapamicina, micofenolato, prednisolona, azatioprina, ciclofosfamida y una globulina anti-linfocitos.

62. Un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: interferón beta, acetato de glatiramer, corticosteroides, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona, inhibidores VLA-4, FTY720, compuestos anti-IL-12 e inhibidores selectivos de CB2.

63. Un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente necesitado de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunomida, sulfasalazina, corticosteroides, β-metasona, interferón-β, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept e infliximab.

64. Un método para tratar la artritis reumatoide en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: agentes anti-inflamatorios no esteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, ciclosporina, metotrexato, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α,

379 381 382

inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de caspasa (ICE) y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

65. Un método para tratar la psoriasis en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, esteroides, corticosteroides, compuestos anti-TNF-α, compuestos anti-IL, compuestos anti-IL-23, compuestos y fumaratos de vitaminas A y D.

66. Un método para tratar la inflamación oftálmica o el ojo seco en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, ciclosporinas, metotrexato, FK506, esteroides, corticosteroides, y compuestos anti-TNF-α.

67. Un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, inflamación oftálmica, lepra tuberculoide y cáncer en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo.

380 385

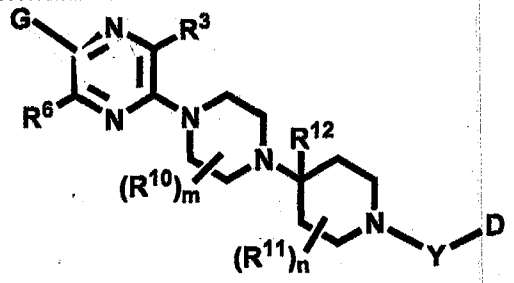
68. Un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a injertos, psoriasis, erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide, inflamación oftálmica, diabetes tipo I, meningitis viral y cáncer en un paciente necesitado de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva para uso terapéutico de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo de manera concurrente o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroides; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF-α, inhibidores de MMP, corticosteroides, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica; agentes antiinflamatorios y terapéuticos.

p.: SCHERING CORPORATION * PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC.

381 385 904

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud revela un compuesto, o enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o un profármaco de dicho compuesto, o sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos o ésteres de dicho compuesto, o de dicho profármaco, teniendo dicho compuesto la estructura general expuesta en la Fórmula 1:



Fórmula 1

o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o éster del mismo, donde los diversos restos se definen en la presente. También se revela un método para tratar enfermedades mediadas por quimiocinas, tales como terapia paliativa, terapia curativa, terapia profiláctica de ciertas enfermedades y afecciones tales como enfermedades inflamatorias (los ejemplos no limitativos incluyen psoriasis), enfermedades autoinmunes (los ejemplos no limitativos incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple), rechazo a injertos (los ejemplos no limitativos incluyen rechazo a aloinjerto, rechazo a xenoinjerto), enfermedades infecciosas (*por ej.,*, lepra tuberculoide), erupciones fijas medicamentosas, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, inflamación oftálmica, diabetes tipo I, meningitis viral y tumores, utilizando un compuesto de Fórmula 1.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/088837 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/005123

(22) International Filing Date:
14 February 2006 (14.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/653,309 16 February 2005 (16.02.2005) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC.** [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KIM, Seong, Heon** [KR/US]; 170 E. Mcclellan Avenue, Livingston, New Jersey 07039 (US). **ANILKUMAR, Gopinadhan, N.** [IN/US]; 560 Darwin Boulevard, Edison, New Jersey 08820 (US). **WONG, Michael, K. C.** [CA/US]; 999 Hidden Lake Drive, Apt. 3d, North Brunswick, New Jersey 08902 (US). **ZENG, Qingbei** [CN/US]; 509 Cinder Road, Edison, New Jersey 08820 (US). **ROSENBLUM, Stuart, B.** [US/US]; 16 Steven Terrace, West Orange, New Jersey 07052 (US). **KOZLOWSKI, Joseph, A.** [US/US]; 1066 Stuart Road, Princeton, New Jersey 08540 (US). **SHAO, Yuefei** [CN/US]; 38 York Drive, Princeton, New Jersey 08540 (US). **MC GUINNESS, Brian, F.** [US/US]; 16 Adams Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **HOBBS, Douglas, W.** [US/US]; 1330 University Drive, Yardley, PA 19067 (US).

(74) Agent: **BANERJEE, Krishna, G.**; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department K-6-1 1990 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

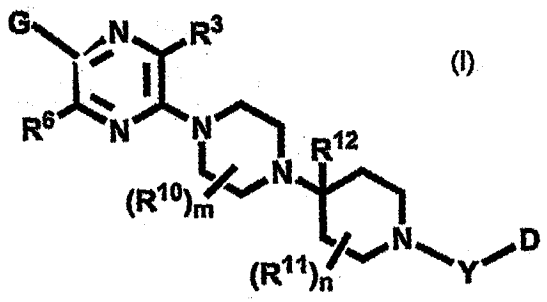
Declaration under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
2 November 2006

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PIPERAZINES WITH CXCR3 ANTAGONIST ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: The present application discloses a compound, or enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrug of said compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or esters of said compound, or of said prodrug, said compound having the general structure shown in Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or ester thereof, wherein the various moieties are defined herein. Also disclosed is a method of treating chemokine mediated diseases, such as, palliative therapy, curative therapy, prophylactic therapy of certain diseases and conditions such as inflammatory diseases (non limiting example(s) include, psoriasis), autoimmune diseases (non limiting example(s) include, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis), graft rejection (non limiting example(s) include, allograft rejection, xenograft rejection), infectious diseases (e.g , tuberculoid leprosy), fixed drug eruptions, cutaneous delayed type hypersensitivity responses, ophthalmic inflammation, type I diabetes, viral meningitis and tumors using a compound of Formula 1.

WO 2006/088837 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/445 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/14077 A (GLAXO GROUP LIMITED) 22 July 1993 (1993-07-22) page 81; claim 1	1-68
A	WO 2004/113323 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; LU, SHOU-FU; PHILLIPS, GARY; YE, BIN) 29 December 2004 (2004-12-29) page 2, lines 15-18 page 4, lines 25-27	1-68

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2006	04/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Jeanjean, F

386 386

389

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-081841- -00000-0000

Fecha: 2007-08-10 16:17:34 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 388

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Nocolino

Firma Responsable

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

389 390

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION
PHARMACOPEIA INC.

REFERENCIA		
	Radicación No.	7 81841
	Solicitud internacional	PCT/US2006/005123
	Fecha inicio fase nacional	16/09/2007
	Trâmite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12533

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 OCT. 2007
adpa11